

Année 1964

N° d'ordre : 177

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre de Docteur-Ingénieur

par

Jean-Pierre BRANQUET

Ingénieur I.N.S.A. (option chimie)

PREMIERE THESE

**Synthèse de dérivés
d' α Amino-acides α disubstitués
d'intérêt pharmacologique.**

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 7 Novembre 1964

devant la Commission d'Examen :

MM. J. CHOPIN

Président

J. DREUX

H. PACHECO

A. CIER

} Membres du Jury

Membre invité

Année 1964

N° d'ordre : 177

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre de Docteur-Ingénieur

par

Jean-Pierre BRANQUET

Ingénieur I.N.S.A. (option chimie)

PREMIERE THESE

**Synthèse de dérivés
d' α Amino-acides α disubstitués
d'intérêt pharmacologique.**

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 7 Novembre 1964

devant la Commission d'Examen :

MM. J. CHOPIN

Président

J. DREUX

H. PACHECO

A. CIER

{

Membres du Jury

Membre invité

UNIVERSITE DE LYON

FACULTE DES SCIENCES

Doyens honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA, GAUTHIER Henri

Professeurs honoraires

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER,
MOUSSA, JAFFARD, DOUIN, Henri EYRAUD, DEJARDIN, VIRET.

Dôyen

M. BRACONNIER

Assesseurs

MM. MESNARD, BOIDIN

Professeurs

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PRETTRE	Chimie industrielle
COURTY	Chimie-Physique
KUHNER	Botanique
MALECOT	Mécanique rationnelle & appliquée
PARIS	Chimie minérale
AUMERAS	Chimie
COLONGE	Chimie organique
JANIN	Physique Générale
FLANDRIN	Géologie appliqué
BERNARD	Physique industrielle
DUFAY Jean	Astronomie
NIGON	Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
EYRAUD Charles	Chimie-Physique appliquée
SARAZIN	Physique nucléaire
BOIDIN	Microbiologie et Mycologie
PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique
BOUTILLIER	Minéralogie
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS DE CECCATTY	Zoologie
MERLIN	Chimie analytique
DUFAY Maurice	Physique de l'Atmosphère
FRAISSE	Mathématiques
LUBET	Physiologie
PHILBERT	Physique nucléaire

MM. COHEN-ADAD
DAVID Louis
CHANEL
MAURY
DEPRAZ
GAUTHIER Jean

Chimie
Géologie générale
Psychophysiologie
Méthode Mathématique de la Physique
Physique nucléaire
Chimie

Professeurs sans chaire

MM. GAUME
FERON
LAFORGUE
LEGAY
UZAN
CHENEVOY
GINET
ASCH
MICHEL Pierre
DUCET
Mlle MAITROT
MM. GEVIN
PONASSE
d'INCAN
LEFEBVRE
PERNET
CHERY
BERGEON
Mlle GAUTHERON

Physique
Mathématiques
Physique
Zoologie expérimentale S.P.C.N.
Physique S.P.C.N.
Géologie appliquée
Zoologie
Physique
Minéralogie
Biologie végétale
Physique
Géologie générale
Mathématiques
Physique
Mathématiques
Mathématiques
Physiques
Physique C.S.U.
Chimie biologique

Maître de Conférences

Mme ERICSON
MM. MARTEL
MATHIEU
ERBEIA
DESCOTES
PICARD Philippe
LEMOIGNE
DEMARCO
MICHEL Georges
LEBRETON
DAVID Jean
TOUSSET
FEUVRAIS
PICARD Claude
SCHMITT

Physique générale
Mécanique
Mécanique des Fluides
Physique
Chimie organique
Mathématiques
Botanique
Géologie générale
Biochimie
Biologie végétale
Biologie animale
Chimie propédeutique
Physique Electricité
Mathématiques
Physique M.P.C.

Maître de Conférences adjoint

M. PIERRON

Chimie

Conseiller administratif

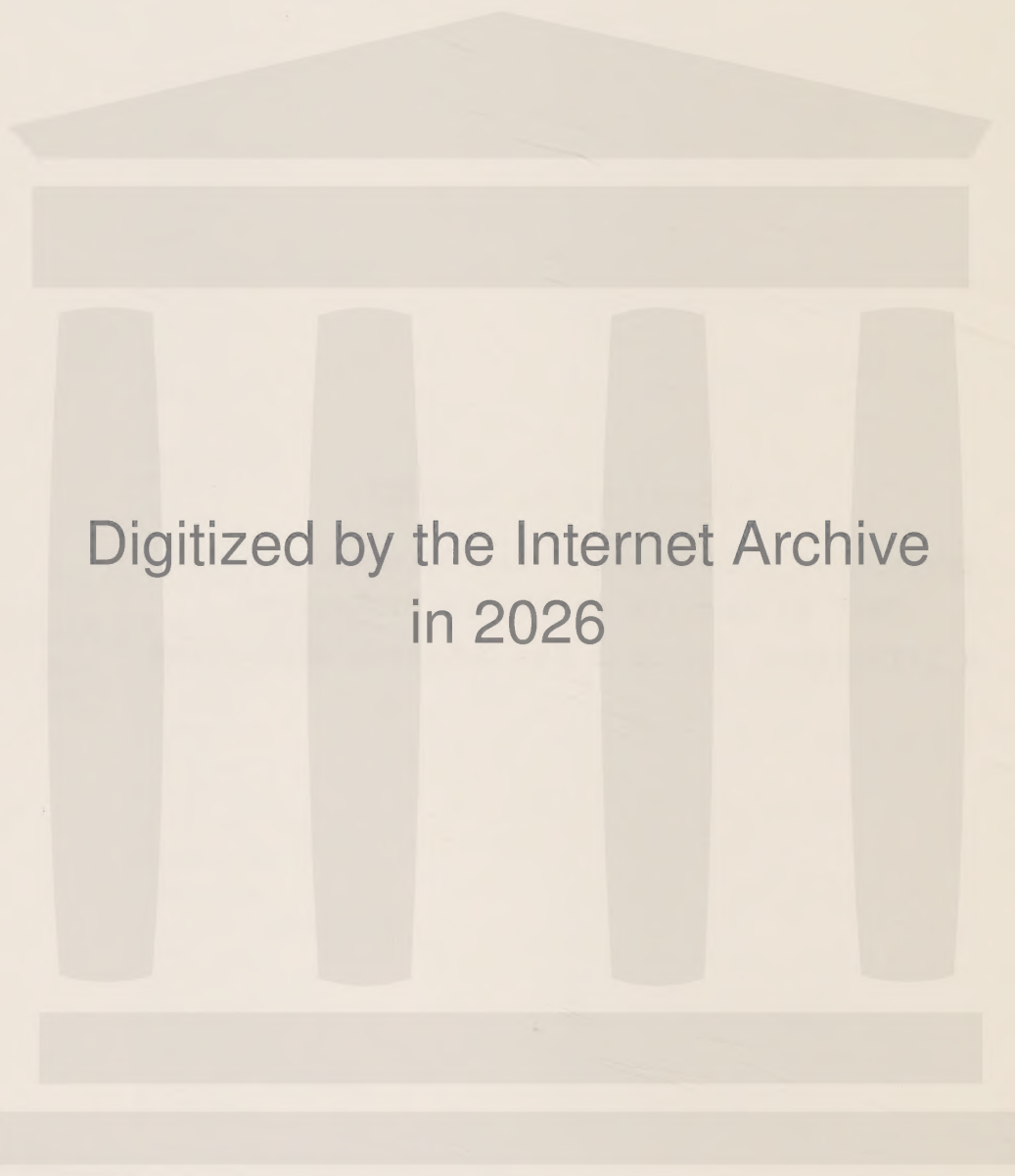
M. BURNET

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

A Monsieur H. PACHECO

Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon
Chef du Service de Chimie Biologique
à l'Institut National des Sciences Appliquées



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554209_0006

- A mes Parents

- A ma Femme

A V A N T - P R O P O S

Le présent travail a été effectué de 1961 à 1964 au laboratoire de chimie Biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées de VILLEURBANNE.

Nous exprimerons tout d'abord à notre Maître, Monsieur le Professeur H. PACHECO, notre respectueux attachement et notre profonde reconnaissance, pour le dévouement avec lequel il nous a sans cesse guidé dans notre travail.

Nous adressons tous nos remerciements à Monsieur le Professeur J. CHOPIN qui nous a fait l'honneur de présider ce jury, et à Monsieur le Professeur J. DREUX qui a bien voulu juger notre thèse.

Nous exprimons aussi une vive et sincère reconnaissance à Monsieur le Professeur CIER qui nous a suggéré une partie du thème de ce travail, et qui a dirigé, dans le Laboratoire de Pharmacie Chimique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, l'expérimentation pharmacologique.

Nous remercions très cordialement les Laboratoires NOVALIS d'OULLINS qui nous ont permis de réaliser ce travail grâce à leur aide matérielle. Que leur Directeur, Monsieur P. VIENNOIS, trouve ici, l'expression de notre gratitude.

Que tous nos camarades de Laboratoire trouvent ici l'expression de notre amicale sympathie.

I N T R O D U C T I O N :

L E S P S Y C H O T R O P E S

LES PSYCHOTROPES

Le but de notre travail était de préparer des substances éventuellement psychotropes.

Un psychotrope est une substance capable d'agir sur le psychisme et de le modifier, soit dans le sens d'une psycho-sédation, soit dans le sens d'une psycho-stimulation.

Avant d'exposer les idées qui ont guidé nos synthèses, quelques pages d'introduction seront consacrées à une revue très brève des principales classes de psychotropes, afin de mieux situer notre travail.

- I - PSYCHO-SEDATIFS

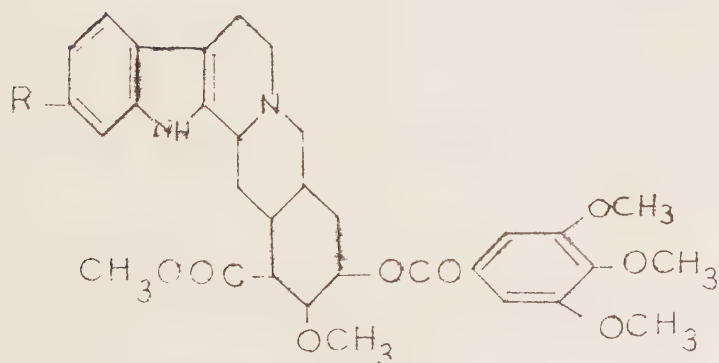
Les bromures, les alcaloïdes de l'opium, les hypnotiques ne sont plus aussi utilisés qu'autrefois, dans le traitement des dérèglements du psychisme. Ceci depuis l'apparition, il y a une dizaine d'années, des tranquillisants synthétiques. A forte dose, ces derniers peuvent induire le sommeil. Réciproquement, des substances hypnotiques, à certaines doses, peuvent apporter une sédation et être rangées, à ce titre, parmi les tranquillisants.

1°) - TRANQUILLISANTS (87)(70)

Il existe cinq grandes classes de tranquillisants : l'une d'origine naturelle, les quatre autres d'origine synthétique.

a) - Tranquillisants d'origine naturelle

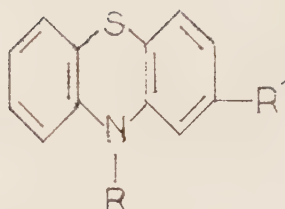
Deux alcaloïdes des Rauwolfia, la Réserpine et la Déséripidine ont été les premiers tranquillisants utilisés. Les Hindous avaient reconnu depuis fort longtemps les propriétés sédatives des préparations de Rauwolfia.



(R=OH Déséripidine
(R=-OCH₃ Réserpine

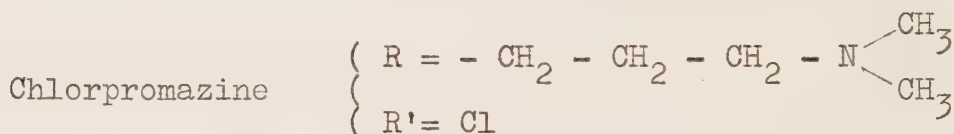
b) - Phénothiazines

De formule générale :



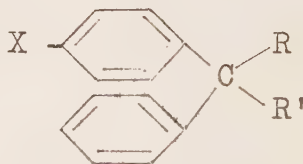
Elles représentent une classe très riche en médicaments dont le spectre d'activité en neurologie et psychiatrie est très large.

La chloro-2 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine connue sous les noms de chlorpromazine, largactyl ... découverte française, est universellement utilisée.



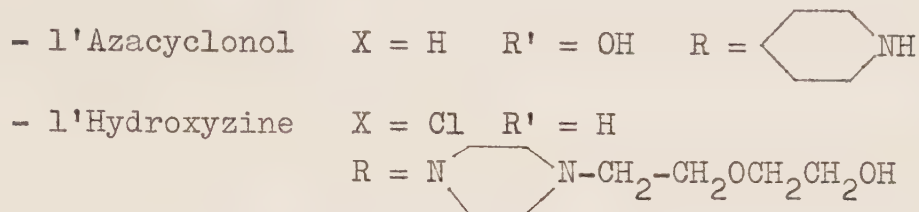
Le noyau des phénothiazines est nécessaire à l'activité. R représente toujours une chaîne possédant une fonction basique séparée du noyau par trois atomes de carbone. Si cette distance est diminuée, les propriétés antihistaminiques ou antiparkinsoniennes deviennent prépondérantes.

c) - Dérivés du diphenyl méthane :



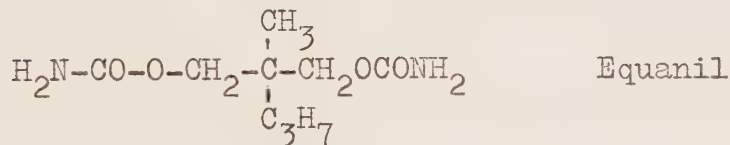
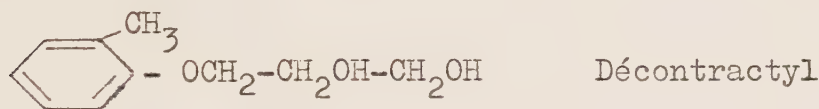
Ils possèdent une vague ressemblance structurale avec les phénothiazines.

X est soit de l'hydrogène ou un chlore, R' de l'hydrogène ou le radical hydroxyle, R une chaîne basique. Les dérivés les plus utilisés dans cette série sont :



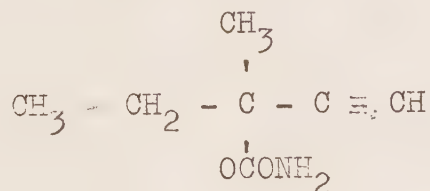
d) - Dérivés du propane diol 1-2 et 1-3

Les deux principaux médicaments de cette série chimique sont : le crésoxydiol ou décontractyl et le dicarbamate du méthyl-2 propyl-2 propane diol 1-3 ou méprobamate, plus connu en France sous le nom d'Equanil et qui est un des composés les plus actifs et un des moins toxiques.



e) - Dérivés d'alcools acétyléniques tertiaires

Le plus représentatif est le N-oblivon, carbamate du méthyl-3 pentyne-1 ol-3.

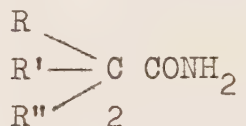


2°) - HYPNO-SEDATIFS

Parmi les ^{hypnotiques} ~~sedatifs~~ capables d'induire une sédation, les plus intéressants sont les produits possédant une fonction amide - CO-NH- ou un groupement uréïdo - NH-CO-NH -

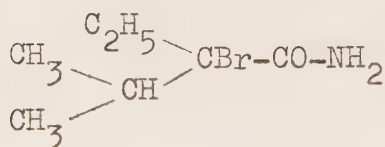
1°) - Amides

La pharmacodynamie a montré que seuls les acétamides tri substitués en 2, de formule générale :

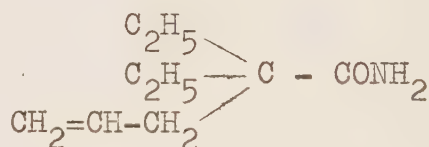


possèdent une action hypnotique marquée, à condition que les radicaux R, R', R'' ne soient pas trop lourds. La présence d'une double liaison, ou le remplacement d'un radical par un brome, augmente l'activité (50).

Exemples :



Vagoprol



Novonal

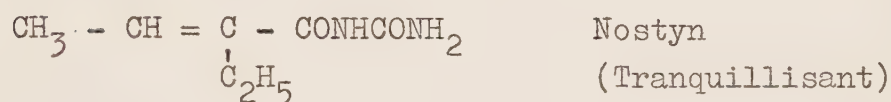
2°) - Uréïdes

Plus actives que les amides, les acétylurées disubstituées en 2, du type



sont utilisées depuis fort longtemps comme hypno-sédatifs. Comme pour les amides, la condensation en carbone des radicaux R et R' ne doit pas être trop forte ; une double liaison ou un brome sont favorables à l'activité.

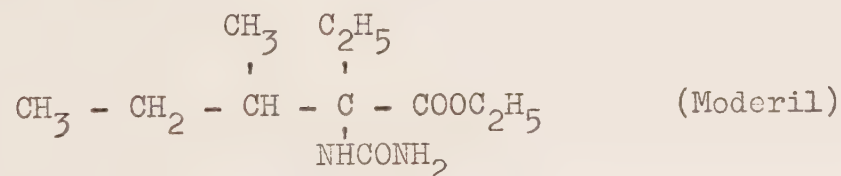
Exemples :



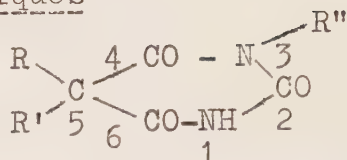
Si les acétylurées ont été étudiées soigneusement en pharmacodynamie, il n'en est pas de même des uréïdes dérivés d'acides aminés et de formule générale :



L'un d'entre eux, l'uréido-2 éthyl-2 méthyl-3 valérate d'éthyle (Moderil), paraît être le seul introduit en thérapeutique.



3º) - Barbituriques



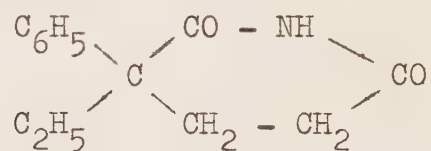
Parmi les barbituriques, uréides cycliques, figurent des médicaments dont l'usage est largement répandu (voir tableau).

R" étant de l'hydrogène, l'activité de ces produits possédant des chaînes ouvertes dépend de la structure de ces chaînes qui ne doivent pas dépasser cinq atomes de carbone. Ainsi une ramification, une double liaison, un brome sont favorables, comme pour les sédatifs précédents.

R	R'	R''	Noms
C_2H_5	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	H	Butobarbital
C_2H_5	$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$	H	Mébubarbital - Pentobarbital - Nembutal
$CH_2=CH-CH_2$	"	H	Sécobarbital
C_2H_5		H	Cyclobarbital - Phanedorme
C_2H_5		H	Phénobarbital, gardénal Buminal
CH_3		CH_3	Hexobarbital, Evipan

5°) - Imides

A signaler l'éthyl-2 phényl-2 glutarimide exploité comme tranquillisant et possédant, lui aussi, le couple éthyl-phényl sur le même carbone.



- II - PSYCHO-STIMULANTS

Parmi les psycho-stimulants ne seront mentionnés que les hydrazides et hydrazines, produits récemment introduits en thérapeutique, qui agissent en tant qu'inhibiteurs de la monoamine oxydase. Cet enzyme dégrade, dans le cerveau, les amines supposées responsables du psychisme :

- sérotonine
- tryptamine
- dopamine
- adrénaline
- noradrénaline

Un taux trop faible en ces amines provoquerait des états dépressifs. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase relèvent ce taux (56) (57).

1°) - Hydrazides

Après que ses propriétés euphorisantes dans le traitement de la tuberculose et son caractère inhibiteur de la monoamine oxydase furent reconnus, l'iproniazide, hydrazide de l'acide isonicotinique :



a donné quelques bons résultats dans les cas de psychoses dépressives.

Mais assez toxique, il doit être utilisé avec précaution. Pour diminuer cette toxicité, de nombreux travaux ont abouti à la création d'une série de produits de formule générale :



où X - CO est le groupement carbonyle d'acides :

- aromatiques
- hétérocycliques
- aliphatiques
- aminés

Y un radical alcoylé ou arylalcoylé.

Très peu de ces produits ont reçu une utilisation en pharmacologie. Il est vrai que leur étude pharmacodynamique est relativement récente. Il est cependant possible de faire quelques remarques sur les relations structure-activité (57).

En règle générale tous les hydrazides sont inhibiteurs de la monoamine oxydase in vitro, que Y soit de l'hydrogène ou un groupement alcoyle, X un radical encombré ou très simple. Seule varie de façon considérable, avec la structure, l'activité in vivo.

Influence du radical X

Les hydrazides les plus actifs in vivo dérivent des acides aminés lévogyres. Ont également une activité remarquable, les dérivés des acides aromatiques, hétérocycliques et aliphatiques, tous de structure simple.

L'alourdissement du radical X semble néfaste à l'activité in vivo (81).

Influence du radical Y

In vivo, les hydrazides $Y = H$ n'inhibent pas la monoamine oxydase. Le radical isopropyle est le plus favorable dans la série des acides aminés, et le benzyle dans les autres séries.

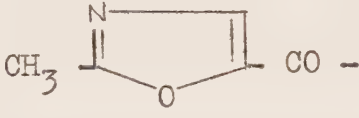
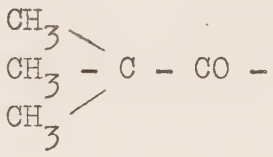
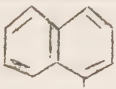
Le tableau des hydrazides compare leurs activités in vivo à celle de l'iproniazide auquel la valeur 100 a été donnée (57).

2°) - Arylalcoylhydrazines



Dans ces hydrazines, R ne joue pas un rôle prédominant et peut être de l'hydrogène, ou un radical isopropyle,

TABLEAU DES HYDRAZIDES (57) XCONHNHY

X C O	Y	Activité
 Iproniazide	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	100
 Isocarbazine Marplan	$\begin{array}{c} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	209
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	134 219
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	152 210
D.L. HO-CH ₂ -CH-CO- NH ₂	$\begin{array}{c} - \text{CH}_3 \\ \diagup \\ - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} - (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	30 189 0 173
L CH ₂ OH-CH ₂ -CH ₂ -CH-CO- NH ₂ D "	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	250 0
 CH ₂ =CH-CH ₂ -CH-CO-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Inactif (82)

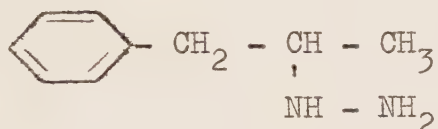
sans que l'action in vivo varie.

C'est Y qui détermine l'activité. Ainsi pour $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ elle est maximum pour $\text{Y} = -\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}}{|}}$

CH_3 étant en α de la fonction hydrazine. Si le nombre d'atomes de carbone entre cette fonction et le radical phényle augmente, l'activité diminue.

Les substitutions sur le noyau phényle, ou le remplacement de ce dernier par un hétérocycle, ne sont pas favorables.

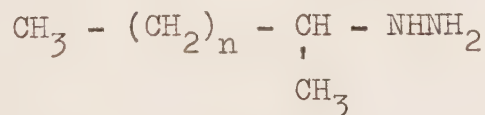
L'hydrazino-2 phényl-3 propane est l'un des produits les plus actifs de cette série.



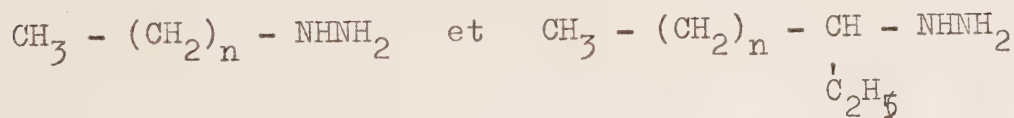
3°) - Alcoyl hydrazines



Dans cette série les hydrazino 2 alcanes



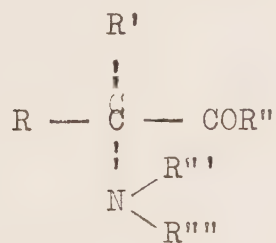
s'avèrent supérieurs aux hydrazino-1 et-3 alcanes



et l'activité est maximum pour n compris entre 5 et 8.

CHAPITRE PREMIER

IDEES QUI ONT CONDUIT
A LA SYNTHÈSE DES PRODUITS
DE FORMULE GÉNÉRALE :



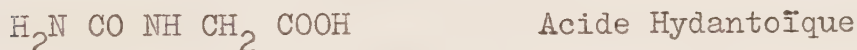
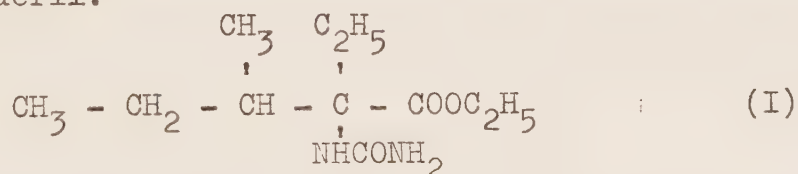
I N T R O D U C T I O N

L'activité physiologique d'une molécule dépend de nombreux facteurs physico-chimiques :

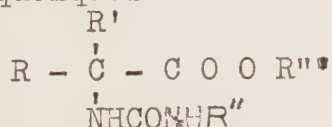
- de son volume
- de sa forme
- de son coefficient de partage : rapport entre la solubilité dans les graisses et dans l'eau
- des fonctions chimiques qu'elle porte et de leur position
- du moment dipolaire ...

Chercher à faire varier l'activité d'une substance c'est donc apporter les modifications de structure à son édifice moléculaire (27) (41).

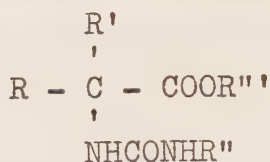
Nous avons signalé que l'uréido-2 méthyl-3 valérate d'éthyle (I) est le seul produit de la série des acides uréido ou acides hydantoïques, exploité comme tranquillisant sous le nom de Modéril.



L'étude des relations entre l'activité neuro-sédative et la structure, ne semblait pas avoir été développée dans cette série chimique. Ainsi nous avons entrepris la synthèse de quelques uns de ces esters, de formule générale :

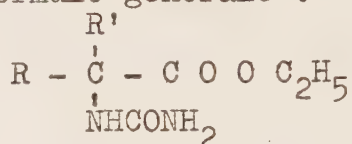


I - ESTERS DES α UREIDO ACIDES

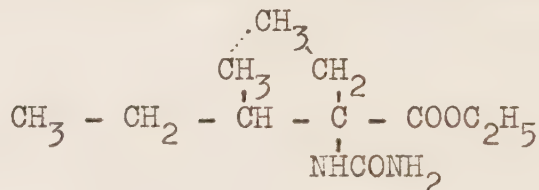


1°) - Modifications apportées aux radicaux R et R'

Nous nous sommes attachés, en premier lieu, à faire varier la structure du Modéril sans toucher aux fonctions chimiques qu'il renferme, c'est à dire, à synthétiser les produits de formule générale :

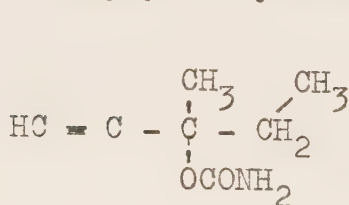


a) Dans le Modéril on peut considérer que les radicaux R et R' forment un cycle potentiel à 5 atomes de carbone comme le montre le schéma suivant :

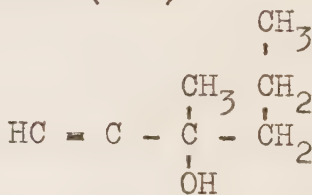


Or, le remplacement d'un cycle réel par un cycle potentiel, dans une substance active, ne fait généralement pas varier qualitativement l'activité.

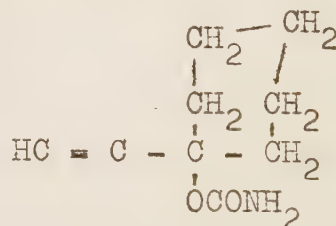
Ainsi le N-Oblivon (I), le Dormison (II) possèdent des cycles potentiels à 4 et 5 atomes de carbone et des propriétés hypno-sédatives comme la Valamine, carbamate de l'éthynyl 1 cyclohexanol (III).



(I)

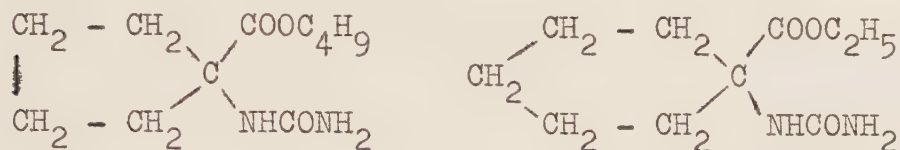


(II)

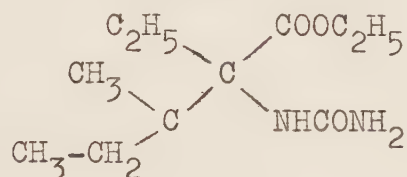


(III)

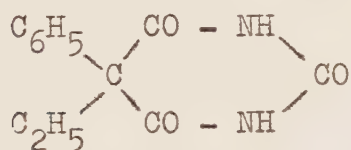
C'est la raison pour laquelle les radicaux R et R' ont été remplacés, dans la formule générale des uréido esters, par des cycles saturés en C₅ et C₆, ce qui a conduit aux produits suivants (tableau n° IV)



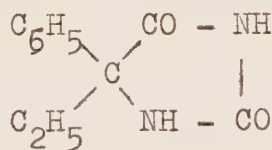
b) le Modéril peut être également considéré comme un ester d' α uréido acide possédant en α deux radicaux, l'un de petite taille (R), l'autre plus gros (R').



Dans la précédente introduction, il a été signalé que la présence d'un noyau phényle était favorable à l'activité des barbituriques (gardénal) et les hydantoïnes (nirvanol).

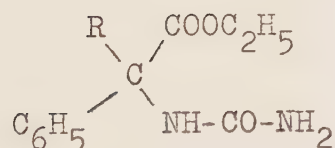


Gardénal



Nirvanol

Aussi, ont été synthétisés les esters de formule :



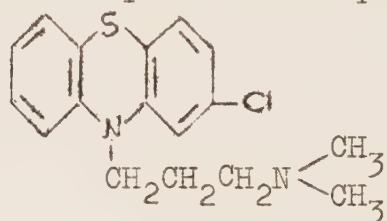
où R = CH₃ et C₂H₅

c) Nous avons ensuite remplacé le noyau phényle par le parachlorophényle car, de nombreux exemples montrent que dans certains cas, le chlore peut exalter l'activité psychotrope.

Le méthane et l'éthane possèdent quelques propriétés anesthésiques. Leur halogénéation par le chlore fait considérablement augmenter cette activité : le chloroforme et le chlorure d'éthyle ont occupé une place très importante dans la technique de l'anesthésie générale.

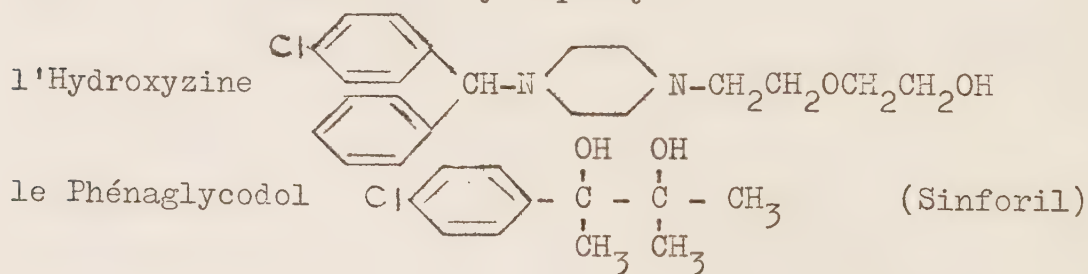
L'hydrate de chloral, $\text{CCl}_3\text{-CHO}$, H_2O , est un excellent dépresseur du système nerveux central.

Par greffage d'un atome de chlore sur un carbure aromatique, l'activité est également augmentée : la chlorpromazine est plus active que son dérivé non chloré.



Chlorpromazine

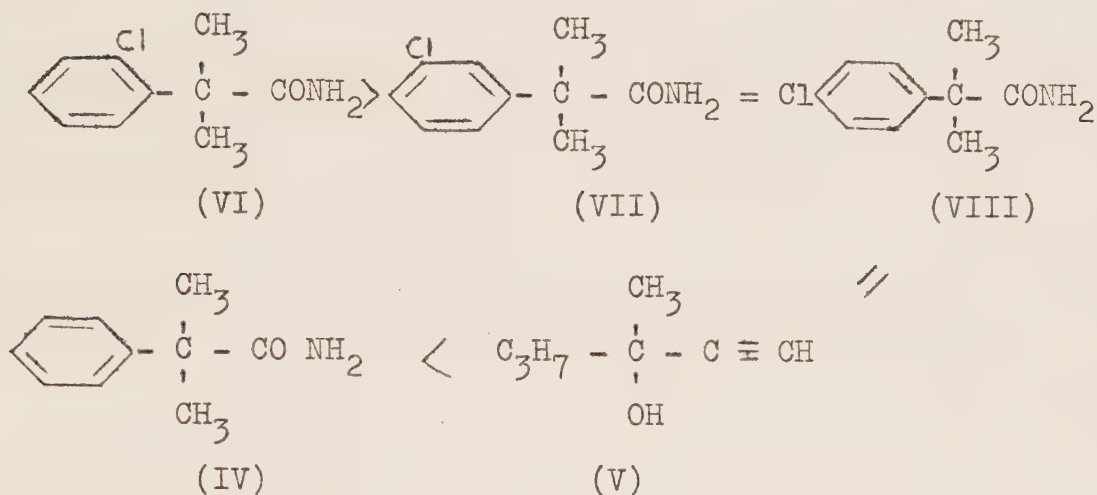
Deux autres tranquillisants connus possèdent un atome de chlore sur un noyau phényle :



Mais si le chlore favorise l'activité, il augmente parfois la toxicité des médicaments vis à vis du système cardiovasculaire.

Les produits que nous allons citer en exemple n'ont pas reçu d'application en tant que médicaments, cependant, leur étude pharmacologique, réalisée par M.V.A. CHAPMAN et collaborateurs (14), illustre bien ce qui précède :

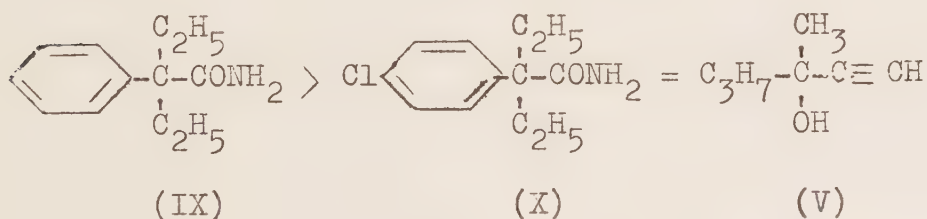
Le diméthyl-2,2-phényl 2 acétamide (IV) est moins actif que le méthyl-3 pentyne-1 ol-3 (V) tandis que son dérivé chloré en ortho (VI) a une activité supérieure, et les dérivés méta et para (VII et VIII), une activité identique :



La toxicité varie dans le sens :

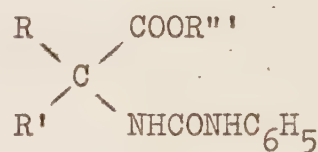
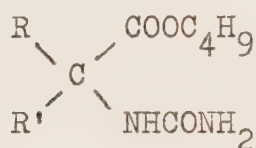


Mais en pharmacodynamie une règle n'a pas force de loi. Ainsi, les mêmes auteurs ont montré que le diéthyl-2,2-phényl-2 acétamide (IX) est deux fois plus actif que l'alcool (V), tandis que son dérivé para chloré a une activité identique (X).

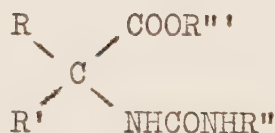
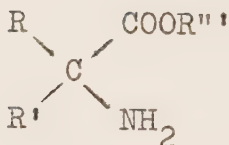
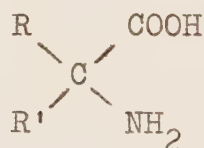
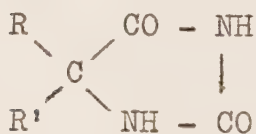


2°) Modifications apportées aux radicaux R'' et R'''

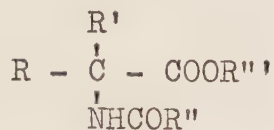
Le système nerveux central étant très riche en graisse les psychotropes doivent être liposolubles. Ainsi pour augmenter la liposolubilité de ces produits, dans l'espoir d'accroître leur activité possible, avons nous synthétisé les esters butyliques ($R''' = C_4H_9$) et remplacé le groupement urée par le phényl urée ($R'' = -C_6H_5$). En résumé, ces considérations ont abouti à la préparation des produits suivants :



Ceci a nécessité la synthèse intermédiaire des hydantoïnes, hydrolysées en acides aminés qui sont ensuite estérifiés :

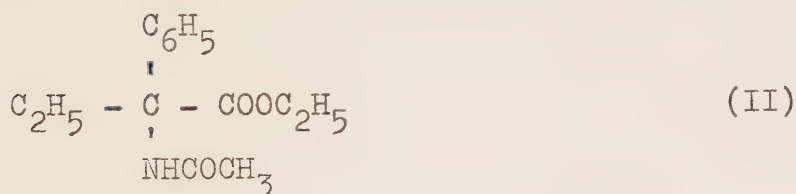
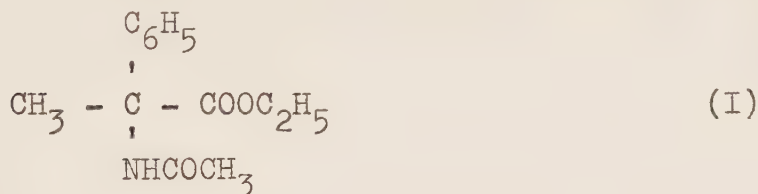


II - ESTERS DES ACIDES AMINES N - ACYLES

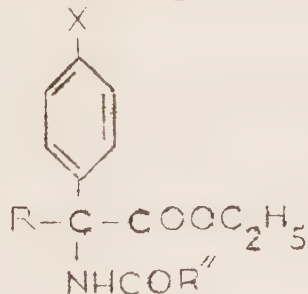


Ces esters devaient être préparés comme matières premières pour la synthèse des hydrazides correspondants. Malgré la présence du groupement $-\text{NH CO}-$, il n'était pas évident que ces produits présenteraient des propriétés tranquillisantes intéressantes. Ainsi, c'est sans grande conviction que les deux premiers produits synthétisés dans cette série ont été donnés aux essais pharmacologiques. Ce sont :

- L'acétamido-2 phényl-2 propionate d'éthyle (I)
- L'acétamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (II)

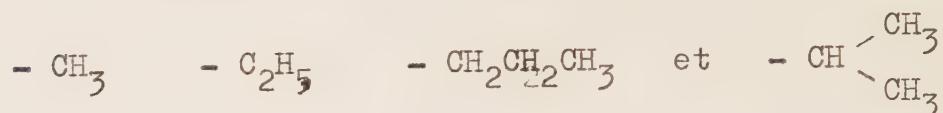


Devant les résultats encourageants obtenus, nous avons essayé d'accroître l'activité par des modifications de structure qui se sont portées surtout sur les esters du type :

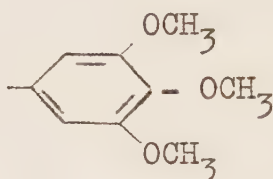


$$\left\{ \begin{array}{l} \text{X} = \text{H ou Cl} \\ \text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \\ \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} \right.$$

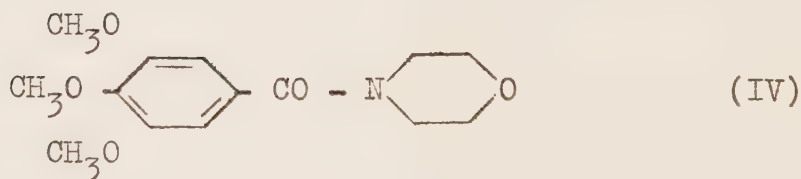
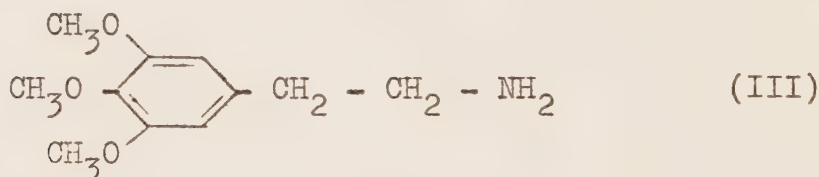
Pour faire varier la liposolubilité de ces produits R" a été remplacé par les radicaux :



et pour orienter l'action vers le psychisme par :

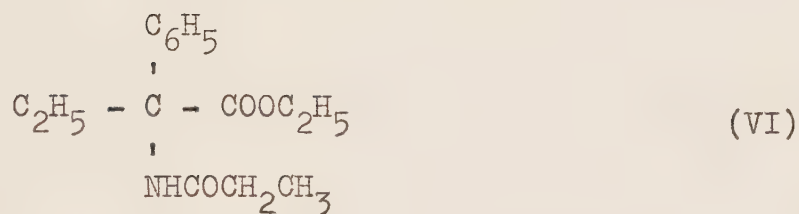
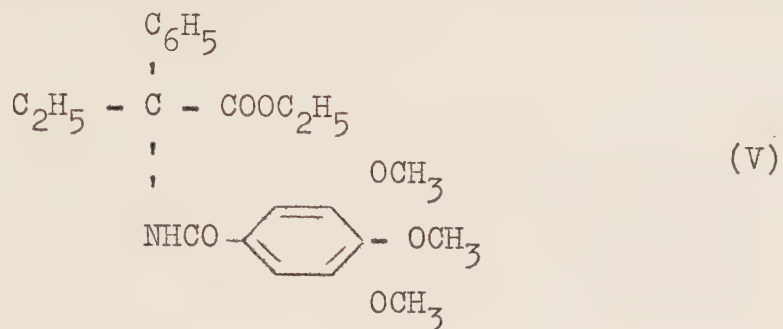


Ce radical triméthoxyphényle est, en effet, présent dans de nombreux psychotropes : réserpine, déséripidine, mescaline (III), triméthoxy benzamido morpholine (IV) ... Produits qui par ailleurs ont des structures très différentes.

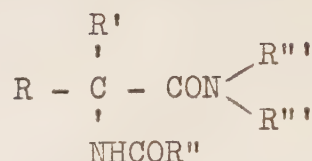


Mais un radical ne fait pas toute l'activité : un encombrement moléculaire trop important peut la faire disparaître.

Ainsi le (triméthoxy-3', 4', 5' benzamido)-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (V) s'est avéré être beaucoup moins actif que le propionamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (VI).



III - AMIDES DES ACIDES N-ACYLES

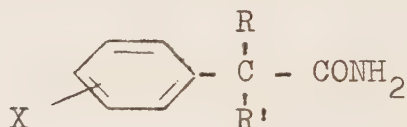


Les esters N acylés possédant des propriétés tranquillisantes, nous avons pensé renforcer ces propriétés, en remplaçant la fonction ester éthylique par un groupement plus hypnotique : $-\text{CONH}_2$.

Deux autres idées ont également conduit à la préparation de tels amides :

1°) Peu d'acétamides trisubstitués possédant une fonction amine ont été synthétisés et étudiés pharmacodynamiquement (86).

2°) Les amides du type



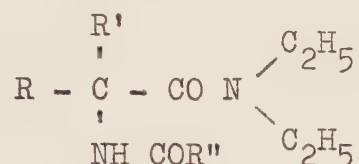
possèdent des propriétés hypnotiques intéressantes (14) ; elles sont supérieures à celles du méthyl pentynol pour $\text{R} = \text{R}' = -\text{C}_2\text{H}_5$.

L'activité des esters N-Acylés étant maximum pour $\text{R}'' = -\text{C}_2\text{H}_5$, nous avons synthétisé uniquement les produits de formule générale :



Ces substances sont plus solubles dans l'eau que dans les solvants organiques.

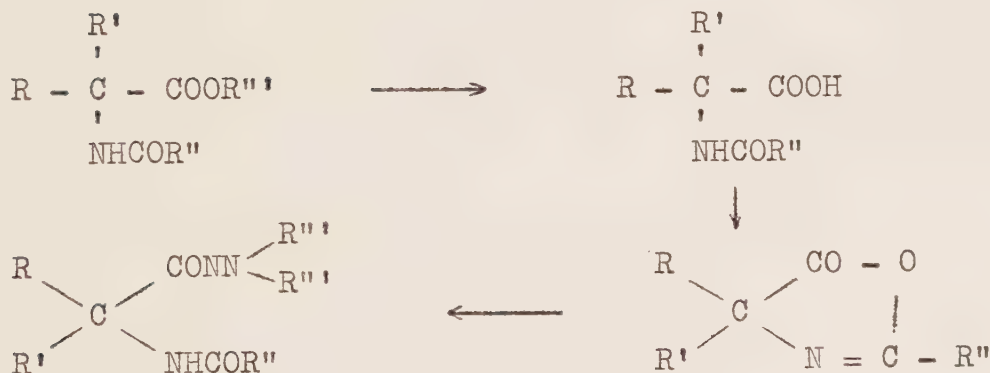
Aussi, pour augmenter la liposolubilité, quelques diéthyl amides du type :

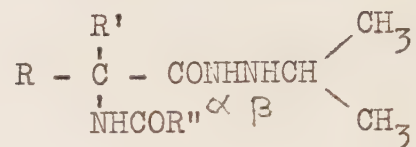


ont été préparés.

La préparation de ces amides a nécessité les synthèses intermédiaires suivantes :

- hydrolyse des esters N-acylés en acides.
- cyclodéshydratation des acides aminés N-acylés en azlactones.
- action de l'ammoniaque ou de la diéthyl amine sur les azlactones :



IV - HYDRAZINES α β DISUBSTITUEES

Dans l'introduction précédente il a été signalé que les hydrazides et hydrazines des acides aliphatiques, aromatiques ou aminés, sont généralement de bons inhibiteurs de la monoamine oxydase *in vitro*. Il n'en est pas de même *in vivo* où les hydrazides (I) sont généralement inactifs. Seules ont une chance de posséder des propriétés intéressantes, les hydrazines α β disubstituées (II).



(I)

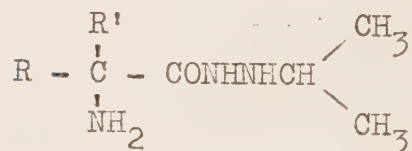


(II)

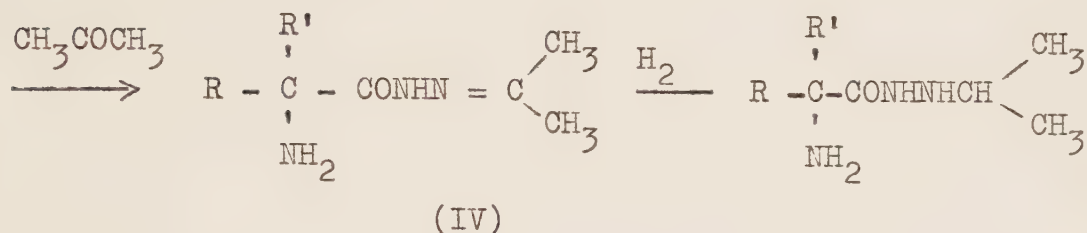
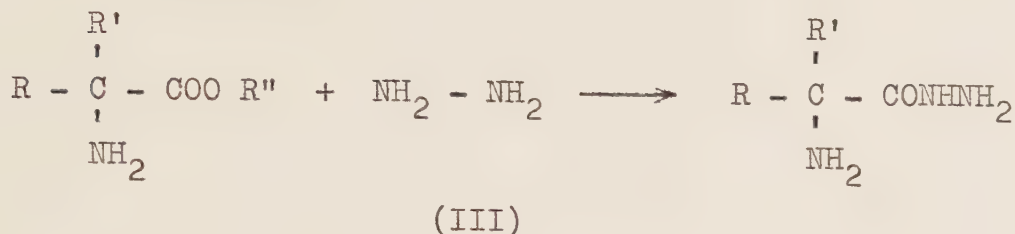
L'activité étant maximum pour Y = $-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$

En vue d'étudier leurs propriétés inhibitrices de la monoamine oxydase, quelques hydrazines dérivées d'acides α aminés.

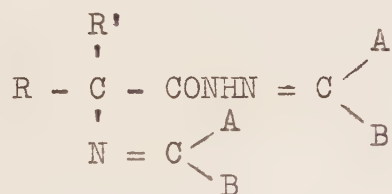
Nous pensions préparer les produits du type :



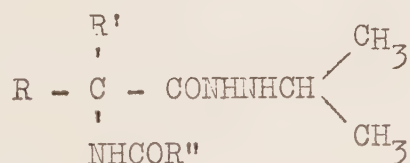
ce qui aurait nécessité la préparation des hydrazides d'acides aminés (III) et des hydrazones (IV), lesquelles auraient été réduites :



Mais les cétones peuvent, également, réagir sur la fonction amine libre, pour donner des hydrazone-imines du type :



Il s'avère donc nécessaire de bloquer la fonction amine libre. Les dérivés des acides aminés N-acylés se sont révélés être des inhibiteurs de la monoamine oxydase (43). Aussi avons nous préparé quelques uns des produits de formule générale :



entreprise qui a nécessité les étapes intermédiaires suivantes :

- transformation des esters N-acylés en hydrazides puis hydrazones.
 - réduction des hydrazones.
-

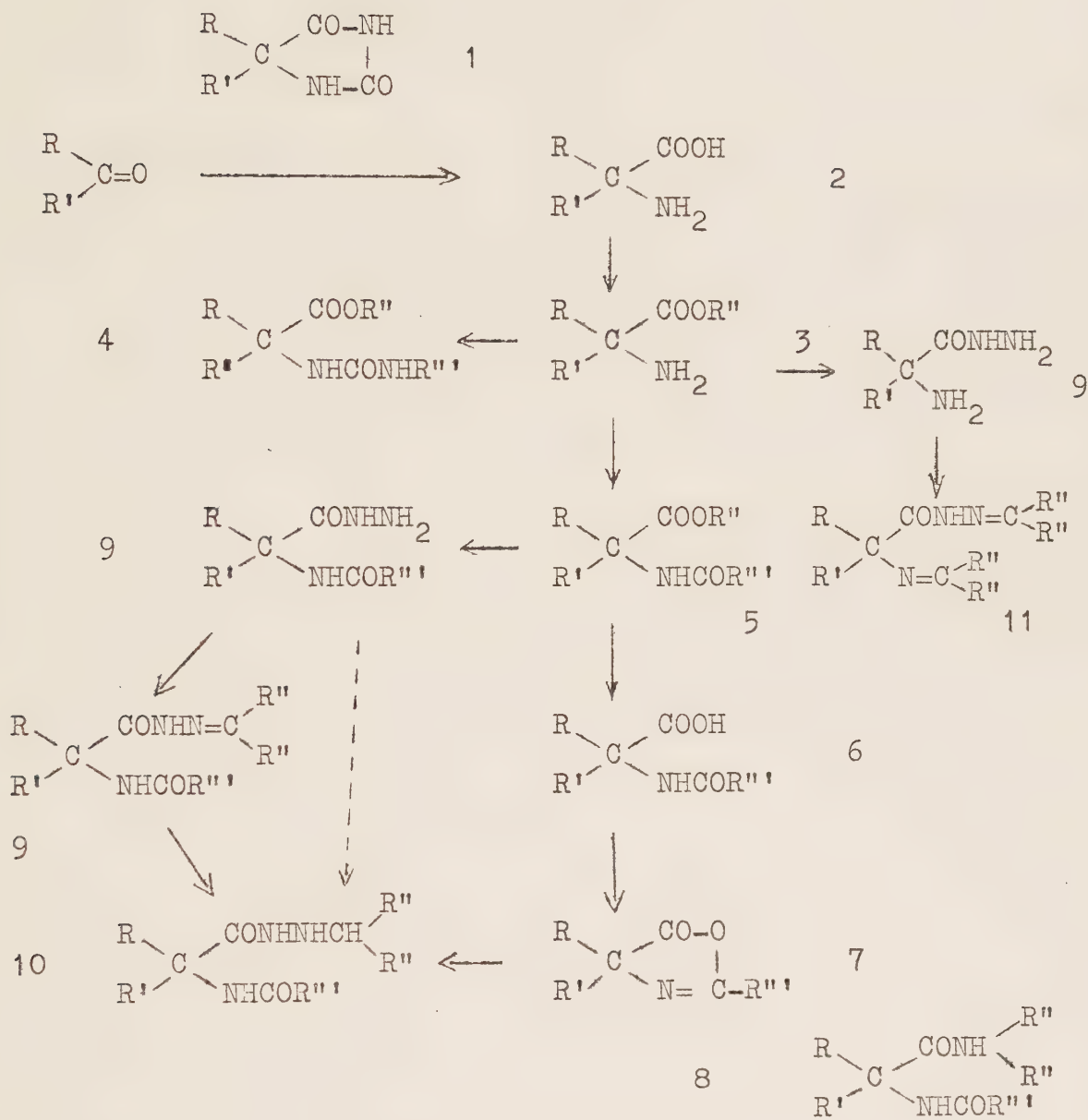
C H A P I T R E S E C O N D

S Y N T H E S E S :

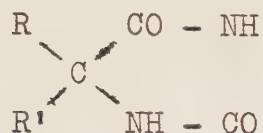
P R I N C I P E S T E C H N I Q U E S

E T C O M P O S E S P R E P A R E S

TABLEAU SYNOPTIQUE

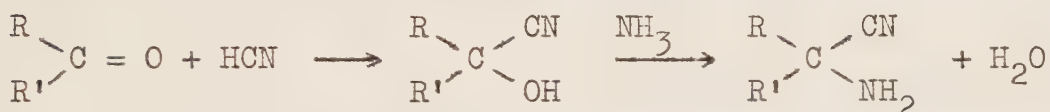


I - HYDANTOINES



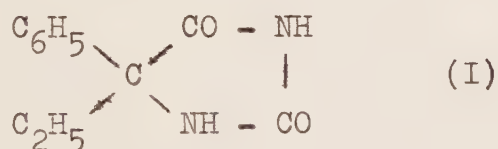
1. BIBLIOGRAPHIE

Les méthodes les plus classiques de préparation des hydantoïnes utilisent les cétones $\text{R} - \text{CO} - \text{R}'$ comme matières premières et sont des applications des synthèses de STRECKER (81) et de TIEMANN (85) : synthèses d'acétonitriles α aminés par action de l'acide cyanhydrique et de l'ammoniac sur les aldéhydes ou cétones, dissous dans l'alcool absolu.

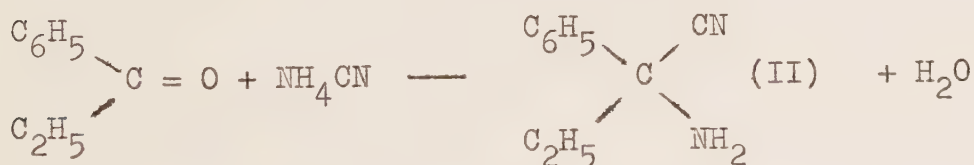


- Méthode de READ (70) -

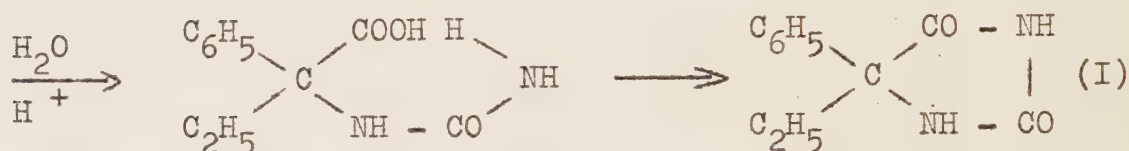
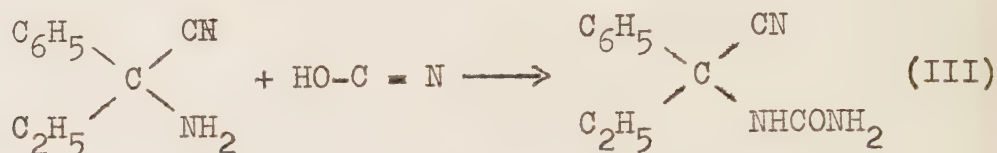
Exemple : préparation de l'éthyl-5 phényl-5 hydantoïne ou Nirvanol (I)



READ a préparé l'amino-2 éthyl-2 phényl-2 acétonitrile (II) par condensation du cyanure d'ammonium sur la propiophénone.



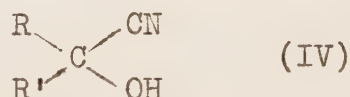
L'action du cyanate de potassium sur ce nitrile, dans l'acide acétique, conduit à un uréido-2 acétonitrile (III) qui, chauffé à reflux dans l'acide chlorhydrique 20 %, est hydrolysé puis cyclisé en nirvanol (I)



Le rendement en nirvanol (I) ne dépasse pas 65 %.

- Méthode de BUCHERER -

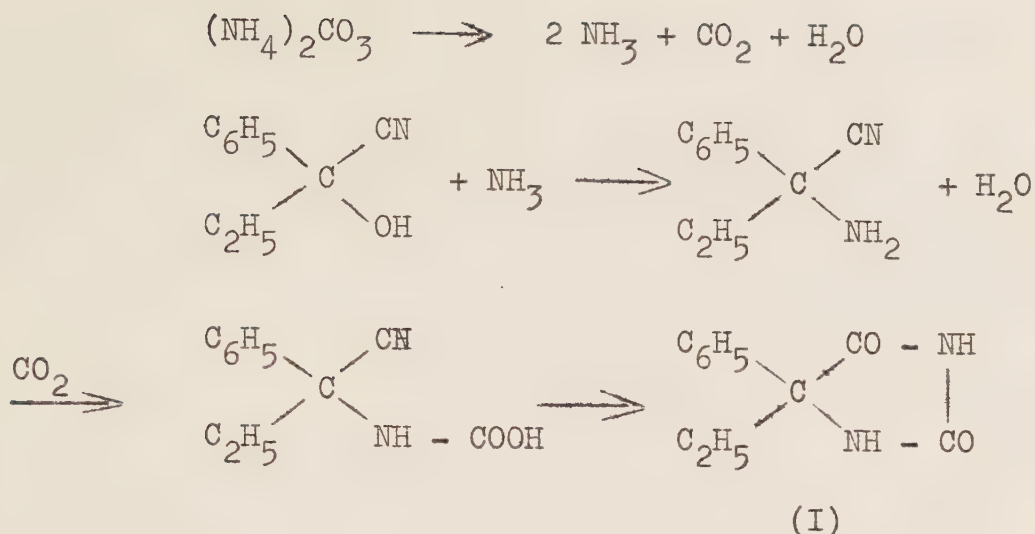
BUCHERER et STEINER (8) ont obtenu des hydantoïnes par action du carbonate d'ammonium sur les cyanhydrines (IV)



(10) BUCHERER et LIEB ont simplifié encore cette synthèse, en faisant agir simultanément du cyanure de potassium et du carbonate d'ammonium, directement sur les cétones dans l'éthanol 50 à 60 %.

Le schéma réactionnel dans l'exemple de préparation du nirvanol (I) est le suivant :





Cette méthode donne des rendements en hydantoïnes supérieurs à 80 %. Sa simplicité est telle que HENZE et SPEER (45) proposent la préparation des hydantoïnes pour caractériser les cétones.

2. MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

Les hydantoïnes décrites dans le tableau I ont été synthétisées selon une méthode analogue à celle de BUCHERER :

- une mole de cétone, deux moles de cyanure de sodium, quatre moles de carbonate d'ammonium sont chauffées dans une solution eau-méthanol ou eau-éthanol, pendant 3 à 5 heures au bain-marie à environ 60°C (température de décomposition du carbonate d'ammonium : 58°C).

Le pourcentage d'alcool varie de 45 à 60 % suivant la solubilité de la cétone. Après avoir porté la solution quelques minutes à l'ébullition, le résidu minéral est filtré.

Certaines hydantoïnes cristallisent du filtrat par simple refroidissement. Celles qui sont plus solubles sont précipitées par concentration ou par acidification du filtrat.

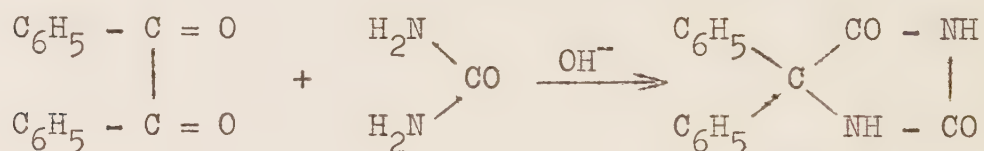
3. MATIERES PREMIERES

La p.chloro acétophénone, la p.chloro propiophénone et la n.butyrophénone ont été préparées par la méthode de FRIEDEL et CRAFTS de condensation des carbures aromatiques et des anhydrides d'acide.

4. PRODUITS SYNTHETISES

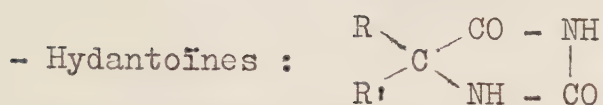
Les hydantoïnes que nous avons préparées pour la suite de nos synthèses et qui sont décrites dans le tableau n° I, sont toutes connues dans la littérature.

Elles ont été obtenues selon la méthode générale décrite dans le paragraphe n° 2, à l'exception de la Diphényl-5,5 hydantoïne (n° 8), obtenue suivant la méthode de KLOSA (51). Elle consiste à faire agir sur le benzile, l'urée en milieu alcalin :



Le benzile a été préparé par oxydation de la benzoiné, elle même obtenue par condensation du benzaldéhyde, suivant une synthèse décrite dans le "Practical Organic Chemistry" (89).

TABLEAU I



N°	R	R'	Formule brute	P.M.	Ft.	Fl.	Solv. recryst.	Rdt	Ref.
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	154	206°	204-205°	Eth.-eau aigu.	73 %	(45)
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	168	210-215°	215-218°	"	65 %	(86) (46)
3	CH_3	C_6H_5	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	190	195-198°	194-197°	"	82 %	(86) (10)
4	CH_3	$\text{Cl} \text{ } \langle \text{benzene ring} \rangle$	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$	224,5	260-264°	260-261°	"	80 %	(67)
5	C_2H_5	C_6H_5	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	204	200-204°	198-202°	"	82 %	(86) (10) (84)
6	C_2H_5	$\text{Cl} \text{ } \langle \text{benzene ring} \rangle$	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$	238,5	212-218°	212°	"	80 %	(16)
7	$n\text{C}_3\text{H}_7$	C_6H_5	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	218	173-174°	172-173°	"	80 %	(66) (84)
8	C_6H_5	C_6H_5	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	252	290° (b) ou Maquenne)	285-286°	Eth. 95	36 %	(51)

Eth. : Ethanol

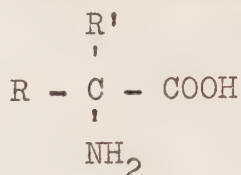
Aigu. : aiguilles

Ft : Points de fusion de nos produits (Banc KOFLER)

Fl : Points de fusion donnés dans la littérature.

(a) : Bloc Maquenne

II - ACIDES AMINES



I - BIBLIOGRAPHIE

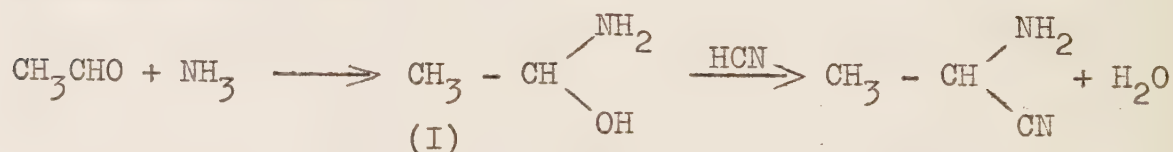
Parmi les nombreuses synthèses d'α amino acides, nous distinguerons celles qui utilisent les aldéhydes et les cétones comme matières premières :

1°) - Par la voie des cyanhydrines (méthode de STRECKER)

2°) - Par la voie des hydantoïnes.

1°) - Méthode de STRECKER

Partiellement décrite dans le chapitre précédent, elle consiste à faire agir sur les aldéhydes ou les cétones, dans l'ordre : de l'ammoniac, puis de l'acide cyanhydrique. L'amino nitrile (I) obtenu est hydrolysé par une solution acide. Ainsi STRECKER a réalisé la première synthèse de l'alanine (II) (81).

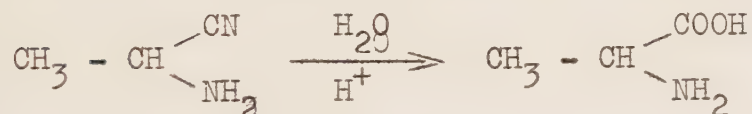
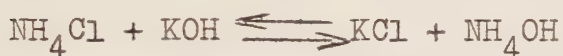
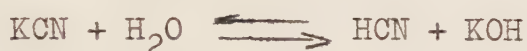


De nombreuses réactions secondaires diminuent considérablement le rendement en acide aminé.

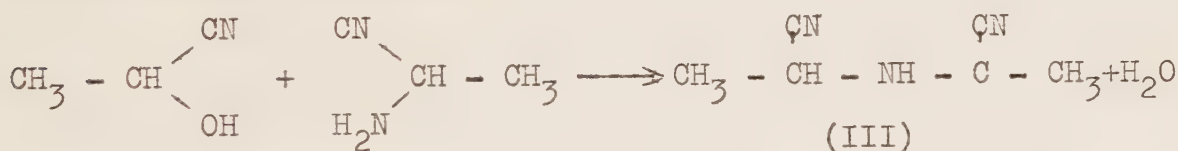
En inversant l'ordre des réactifs, c'est à dire en faisant agir de l'acide cyanhydrique avant l'ammoniac, TIEMANN (85) a amélioré un peu les rendements de cette synthèse.

ZELINSKY et STADNIKOFF (91) l'ont encore améliorée en faisant agir sur les aldéhydes et les cétones, en milieu hydro-alcoolique, du cyanure de potassium simultanément avec du chlorure d'ammonium. L'amino nitrile formé et non isolé, est hydrolysé par de l'acide sulfurique ou des solutions d'acide chlorhydrique très concentrées.

SANNIE (73) après avoir étudié la cinétique de cette réaction, propose le schéma suivant pour la synthèse de l'alanine (II).



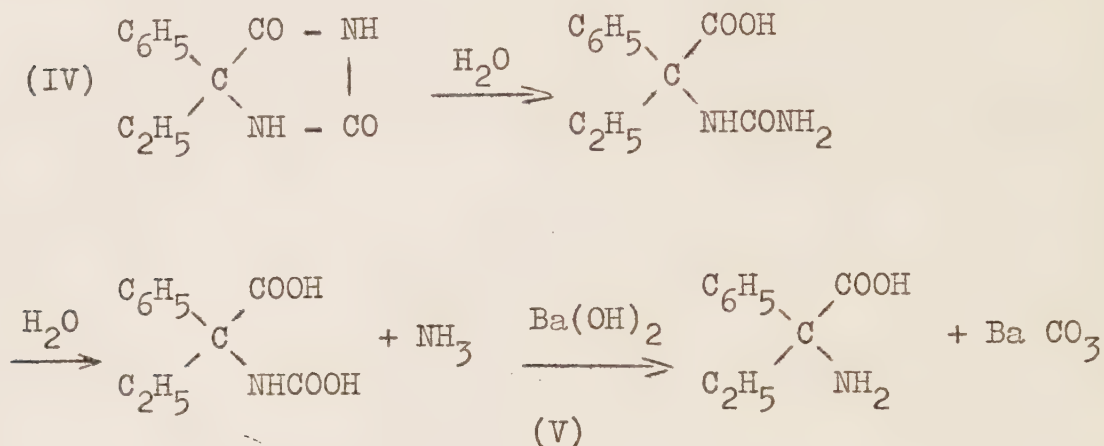
La réaction secondaire la plus importante donnerait un amino dinitrile (III).



2°) - Hydrolyse des hydantoïnes

BUCHERER et LIEB (10) ont obtenu des acides aminés, après hydrolyse des hydantoïnes par de l'acide sulfurique à 60 %.

L'hydrolyse alcaline a supplanté cette technique. Ainsi HERBST et JOHNSON (46) ont préparé l'acide DL amino-2 phényl-2 butyrique (V) en faisant bouillir à reflux pendant 100 heures dans une solution de baryte, l'éthyl-5 phényl-5 hydantoïne (IV).



NADEAU et GAUDRY (65) hydrolysent les hydantoïnes, toujours par la baryte, mais à 160°C et sous pression de vapeur. Cette modification, si elle ne fait pas augmenter les rendements généralement bons, diminue considérablement la durée de la réaction. Ainsi, UPHAM et DERMER (86) ont obtenu l'acide DL amino-2 phényl-2 butyrique (V), après une heure de chauffage à 160°C de l'hydantoïne. Ces mêmes auteurs précipitent le baryum par le gaz carbonique, filtrent le carbonate formé et recueillent l'acide aminé après évaporation du filtrat.

L'utilisation de la baryte est pratique, car le baryum peut être facilement éliminé du milieu réactionnel.

II - MODE OPERATOIRE UTILISE

Ces deux méthodes de préparation ont été utilisées au cours de nos synthèses, mais c'est surtout l'hydrolyse des hydantoïnes qui a été retenue parce qu'elle nous a donné les meilleurs résultats.

1°)- Synthèses suivant la méthode de STRECKER

A une mole de cétone en solution dans de l'alcool éthylique à 95° sont ajoutées, dans l'ordre : 1 mole de chlorure d'ammonium puis 1 mole de cyanure de sodium dissous dans de l'eau.

Les quantités d'alcool et d'eau sont déterminées de manière à ce que le mélange soit homogène. Le ballon dans lequel il a été réalisé est alors hermétiquement bouché et placé dans un bain-marie à 60°C.

Au bout de 7 heures, la solution a pris une teinte rouge sombre. Elle est versée, par petites fractions, dans 800 ml d'acide chlorhydrique concentré refroidi par un bain de glace. Cette opération doit être effectuée sous une bonne hotte.

La solution, toujours refroidie, est ensuite saturée par un courant d'acide chlorhydrique gazeux, puis refluée pendant 3 heures. Le résidu, obtenu après évaporation sous vide, est traité par de l'alcool absolu bouillant.

Le chlorhydrate de l'acide aminé formé passe en solution. De cette solution, neutralisée par la pyridine, précipite l'acide aminé libre.

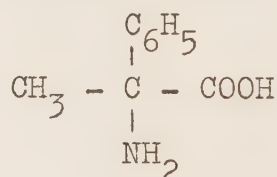
2°) - Hydrolyse des hydantoïnes

Une mole d'hydantoïne, dissoute dans une solution saturée de 3 moles de baryte hydratée, est chauffée pendant environ une centaine d'heures, à reflux, sous pression atmosphérique normale, ou pendant un temps n'excédant quelque fois pas 1 heure 30, à 160°C, sous pression de vapeur saturante.

Le carbonate de baryum formé est filtré à chaud. Le filtrat est neutralisé par de l'acide sulfurique. Après élimination du sulfate de baryum, la solution d'acide aminé est concentrée jusqu'à début de précipitation.

Lorsque les hydantoïnes sont hydrolysées par la soude, à raison de 6 moles par mole d'hydantoïne, la solution, après réaction, est neutralisée généralement par de l'acide chlorhydrique, et même acidifiée, pour obtenir le chlorhydrate de l'acide aminé.

III - EXEMPLE DE PREPARATION



Acide DL amino-2 phényl-2 propionique ou acide DL α amino hydratopique ou DL α phényl α alanine (n° 11).

1°) - Préparation suivant la méthode de STRECKER

60 g d'acétophénone (0,5 M), 25 g de cyanure de sodium (0,5 M), 29,5 g de chlorure d'ammonium (0,5 M) sont respectivement dissous dans 250 ml d'éthanol à 95 °, 50 et 90 ml d'eau. En suivant l'ordre de cette énumération, les réactifs sont mélangés dans un ballon de 1 litre. Après addition de 67 ml d'ammoniaque concentrée, le ballon, hermétiquement bouché, est chauffé pendant 7 heures dans un bain-marie à 60°C. Son contenu devient rouge sombre. Versé, par petites fractions, dans un ballon de 2 litres plongeant dans un bain de glace et renfermant 400 ml d'acide chlorhydrique concentré, il s'éclaircit. La solution obtenue est saturée par de l'acide chlorhydrique gazeux puis chauffée à reflux pendant 3 heures, et enfin, évaporée sous vide.

Pour éliminer les dernières traces d'acide chlorhydrique, le résidu est repris par 50 ml d'eau et l'eau évaporée de nouveau sous vide.

Le résidu est traité par 300 ml d'alcool absolu bouillant. Les sels minéraux sont filtrés de la solution alcoolique, après refroidissement, et le filtrat amené à pH - 5 après addition de 50 ml de pyridine et d'un peu de bicarbonate de sodium. Un produit pâteux précipite alors. Filtré, essoré, séché, ce produit est obtenu avec un rendement de 19 g (23 %).

F = 265-270° (littérature : 265-270°) (77).

2°) - Préparation suivant la méthode d'hydrolyse des hydantoïnes.

48,5 g de méthyl-5 phényl-5 hydantoïne (n°3) (0,255 M) sont dissous dans une solution chaude de 240 g de baryte hydratée (0,765 M) dans 610 ml d'eau.

La solution, placée dans un autoclave, est chauffée pendant 3 heures à 160°C. Le carbonate de baryum formé est éliminé par filtration chaude, le filtrat amené à pH 4 - 5 par addition d'environ 28 ml d'acide sulfurique concentré. Le sulfate de baryum est également filtré à chaud et la solution d'acide aminé, concentrée jusqu'à début de précipitation. L'addition, à cette solution, de son volume d'alcool à 95°, fait précipiter en masse l'acide aminé qui se présente sous forme d'une pâte blanche, difficile à essorer.

Après séchage :

Rendement : 34,6 g 82 %
F : 265 - 270°C.

Le rendement en acide aminé par rapport à la propiophénone serait d'environ 70 % ; donc, malgré l'isolement intermédiaire de l'hydantoïne, nettement supérieur à celui obtenu en suivant la méthode de STRECKER.

IV - PRODUITS SYNTHETISES

Les amino-acides que nous avons préparé et qui figurent dans le tableau n° II, sont, pour la plupart, déjà décrits dans la littérature.

Dans ce tableau :

- R % (S) signifie, rendement en acide par rapport à la cétone de départ en suivant la méthode de STRECKER.
- R % (H) signifie, rendement en acide en suivant la méthode d'hydrolyse des hydantoïnes.
- F₁, point de fusion donné dans la littérature.
- F_t, point de fusion trouvé.

Les amino-acides se décomposent en fondant. Aussi est-il assez difficile de déterminer avec précision, leurs points de fusion. Ceux qui sont notés dans le tableau n° II, ne sont qu'approximatifs. Le banc KOFLER a été utilisé jusqu'à 265° et le bloc MAQUENNE, au delà.

Les R_f des amino-acides, révélés à la ninhydrine, ont été obtenus sur papier Whatman n° 1 et en utilisant le mélange butanol-acide acétique-eau (4 : 1 : 5) comme solvant.

L'acide amino-2 phényl-2 valérique ou, phényl-2 norvaline (n° 15), est le seul produit nouveau dans cette série.

N % Calculé : 7,35 - N % Trouvé : 7,22
(Déterminé suivant la méthode de KJELDAHL).

Sont mal décrits dans la littérature les acides :

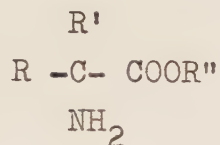
- Amino-2 p-chlorophényl-2 propionique (n° 12)
- Amino-2 p-chlorophényl-2 butyrique (n° 14)

TABLEAU II



N°	R	R'	Formule brute	P.M.	Ft	Fl	R% (S)	R% (H)	Rf	Ref.
9	$\begin{array}{c} CH_2-CH_2- \\ \\ CH_2-CH_2- \end{array}$		$C_6H_{11}NO_2$	129	320°	320° 329°	46	83	0,37	(92) (19)
10	$\begin{array}{c} CH_2-CH_2-CH_2- \\ \quad \quad \\ CH_2-CH_2-CH_2- \end{array}$		$C_7H_{13}NO_2$	143	330- 340°	335° 350°	47	82	0,45	(91) (9) (86) (18)
11	CH_3	C_6H_5	$C_9H_{11}NO_2$	165	260- 265°	265- 270°	20	74	0,5	(86) (77)
12	CH_3	Cl 	$C_9H_{10}ClNO_2$	199,5	275°		36	75	0,57	(73)
13	C_2H_5	C_6H_5	$C_{10}H_{13}NO_2$	179	270°	275°		70	0,7	(86) (46)
14	C_2H_5	Cl 	$C_{10}H_{12}ClNO_2$	213,5	275°			70		(16)
15	n C_3H_7	C_6H_5	$C_{11}H_{15}NO_2$	193	270°			80	0,78	C.N.
16	C_6H_5	C_6H_5	$C_{14}H_{13}NO_2$	227	250°	244- 245°		25		(28)

III - ESTERS DES AMINO ACIDES

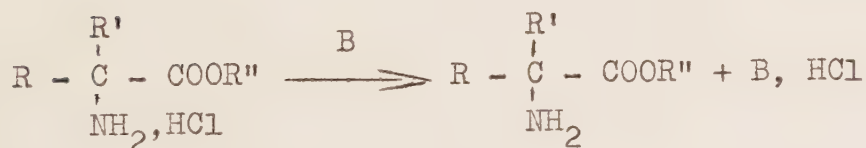
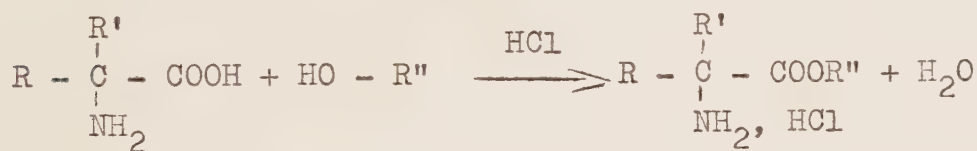


I - BIBLIOGRAPHIE

La synthèse des esters des acides aminés a été signalée dès 1875; CURTIUS (22-24) et surtout FISCHER (32) ont mis au point leur préparation. Ce dernier l'utilisait pour extraire les amino acides constitutifs des matières protéiques.

L'acide traité à reflux d'un alcool absolu saturé d'acide chlorhydrique, donne avec un bon rendement, le chlorhydrate de l'ester. FISCHER (32) le dissout dans l'eau et le traite par un alcali fort et extrait l'ester libre à l'éther.

HADKINS et BILLICA (44) dissolvent le chlorhydrate dans le mélange éthanol-éther et le laissent plusieurs heures en contact avec de l'oxyde de baryum. L'ester libre, dans les deux cas, est ensuite distillé sous pression réduite.



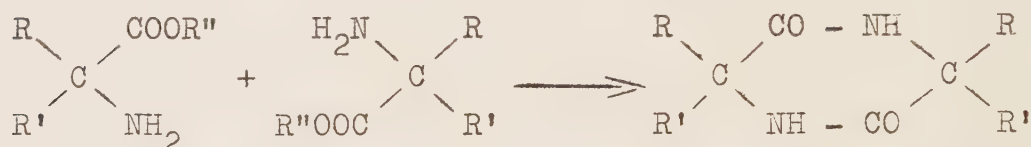
B = base

Remarques :

1°) - Les esters d'acides aminés étant très facilement hydrolysables en milieu alcalin, le traitement de leurs chlorures par un alcali doit être effectué avec précaution :

- utilisation d'une base faible à froid.

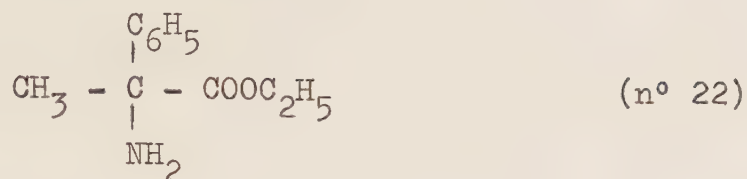
2°) - Leur distillation doit être effectuée sous pression très réduite, du fait de leur tendance à se condenser mole à mole suivant la réaction :

II - MODE OPERATOIRE GENERAL

L'acide aminé à estérifier est mis en suspension dans un alcool anhydre. Après saturation de l'alcool par l'acide chlorhydrique gazeux, sec, le mélange est chauffé à reflux pendant 3 à 5 heures, puis l'excès d'alcool et d'acide chlorhydrique, évaporé sous vide. Le résidu, obtenu sous forme pâteuse, est traité par de l'eau et du bicarbonate de sodium.

L'ester libre se sépare sous forme de gouttes huileuses extraites à l'éther. L'évaporation de l'éther donne une huile colorée en jaune orangé. Distillé, l'ester est incolore.

III - EXEMPLE DE PREPARATION



DL amino-2 phényl-2 propionate d'éthyle ou
DL ester éthylique de l'α phényl α alanine ou
DL amino-2 hydratropate d'éthyle.

77 g d'acide amino-2 phényl-2 propionique (0,465 M) sont mis en suspension dans 150 ml d'éthanol absolu contenus dans un ballon de 3 litres refroidi dans un bain de glace. Un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec, dont le débit est réglé de manière à ce qu'il n'y ait pas un trop grand dégagement de chaleur, sature l'alcool pendant 1 heure 30. L'acide se dissout progressivement (Les chlorhydrates d'acides sont solubles dans l'alcool).

Le ballon est surmonté d'un réfrigérant et la solution reflue pendant 4 heures. Après évaporation de l'alcool et de l'acide chlorhydrique, sous vide, le résidu pâteux obtenu est dissous dans de l'eau froide. La solution aqueuse est rapidement neutralisée par du bicarbonate de sodium, l'huile formée et la phase aqueuse sont transvasées dans une ampoule à décanter où l'ester libre est extrait 4 fois à l'éther.

La solution éthérée est séchée sur du sulfate de magnésium, puis évaporée.

Rendement en ester brut : 69,8 g 77,5 %

$$n_D^{24} = 1,5095$$

L'ester brut distille entre 110° et 111° sous 1,5 mm de mercure.

Rendement en ester distillé : 64,8 g 72 %

$$n_D^{23} = 1,5095$$

Caractéristiques de la Littérature (52) :

- P. éb. = 135 - 136° - 15 mm de mercure
- $n_D^{12} = 1,5135$

IV - REMARQUES

1°) - Pour la préparation des esters méthyliques et éthyliques, 1 g d'acide est mis en suspension dans environ 20 ml d'alcool. Pour les esters butyliques, le volume de butanol utilisé est de l'ordre de 15 ml par gramme d'acide.

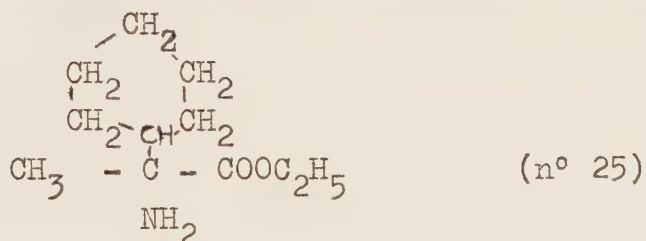
2°) - Si les esters méthyliques et éthyliques peuvent être distillés sans que les rendements soient trop abaissés, il n'en est pas de même pour les esters butyliques.

Ainsi 86 g d'acide amino-1 cyclohexane carboxylique donne 100,2 g d'ester ^{butylique} brut (R = 85 % - $n_D^{27} = 1,461$). Nous avons essayé de distiller ce produit. La distillation a été normale au début, puis après avoir obtenu, à 95° sous 0,2 mm de mercure, 44 g d'ester pur, incolore ($n_D^{21} = 1,4565$), la pression a brutalement augmenté dans l'installation qui a été envahie par des fumées. Le liquide dans le bouilleur est devenu visqueux puis s'est solidifié par refroidissement.

L'amino-1 cyclopentane carboxylate de butyle (n°18) brut, ne peut, lui, être débarassé des traces de butanol qu'il contient, car un produit solide se forme au sein de l'ester par simple chauffage au bain-marie.

Ces faits nous ont incité à ne pas généraliser la distillation des esters butyliques des amino acides préparés. Ces esters, ainsi que les dérivés méthyliques et éthyliques, étant suffisamment purs (l'indice de réfraction varie peu avant et après distillation) pour qu'il soit possible de les utiliser à l'état brut pour la suite des synthèses.

3°) - Préparation de l'amino-2 cyclohexyl-2 propionate d'éthyle.



Cette préparation, intéressante au point de vue chimique, consiste à réduire le noyau phényle de l'amino-2 phényl-2 propionate d'éthyle, par simple chauffage de ce dernier dans l'alcool obsolu en présence de Nickel, selon la technique de BONNER et ZDERIC (7).

Ainsi 21,6 g d'amino-2 phényl-2 propionate d'éthyle et 75 g de Nickel Raney (90) dans 175 ml d'éthanol absolu, sont chauffés 7 heures à reflux.

Après filtration du nickel et évaporation de l'alcool sous vide, il est obtenu 10 g d'une huile verte,
 $R = 84 \% - n_D^{23} = 1,470$.

Cette huile distille entre 65 et 70° sous 0,4 mm de mercure :

- Poids obtenu = 8 g 67 %
- $n_D^{22} = 1,468$ (liquide incolore)

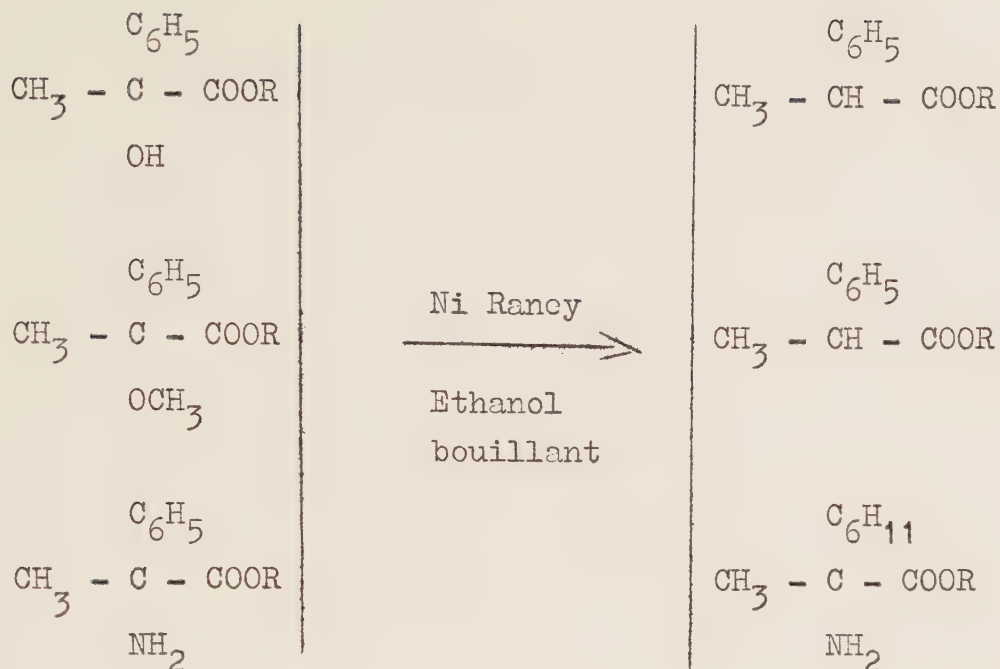
Caractéristiques de la littérature (7) :

P. éb. = 60 - 65° (0,5 mm)
 $n_D^{20} = 1,467$

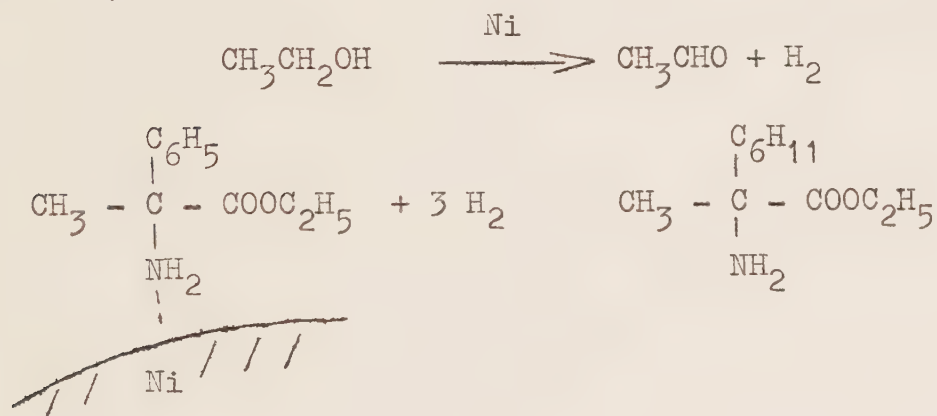
L'ester obtenu a été caractérisé sous la forme de son dérivé N acétylé (n° 54).

Au cours du chauffage à reflux de l'ester et du Nickel dans l'alcool, la réaction dégage une forte odeur d'acétaldéhyde. De plus cette réduction du noyau phényle est liée à la présence de la fonction aminée : si cette dernière est remplacée par un groupement hydroxyle ou méthoxyle, le nickel élimine ces groupements sans que le noyau phényle soit touché.

Les réactions suivantes ont lieu/:



Le Nickel oxyderait la fonction alcool, formerait un complexe avec la fonction amine, complexe qui favoriserait la réduction du noyau phényle :



V - PRODUITS SYNTHETISES

Les esters des amino-acides que nous avons préparés figurent dans le tableau n° III où :

P. eb. trouvé signifie : point d'ébullition des produits préparés.

P. eb. litt. : point d'ébullition donné dans la littérature.

n_D^{20} : indice de réfraction trouvé.

n_D^{20} : indice de réfraction donné dans la littérature.

R % : rendement par rapport à l'acide aminé correspondant.

Ces esters ont été chromatographiés sur papier Whatman n° 1 (W1) ou sur papier arches 302 (A302) en utilisant le mélange butanol-acide acétique - eau comme solvant, et la ninhydrine comme révélateur.

Les produits nouveaux sont repérés dans la colonne Ref. par les lettres CN.

Liste des esters nouveaux :

n° 20 : amino-1 cyclopentane carboxylate de butyle.

n° 23 : amino-2 phényl-2 propionate de butyle.

n° 24 : amino-2 p.chlorophényl-2 propionate d'éthyle.

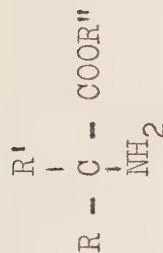
n° 26 : amino-2 phényl-2 butyrate de méthyle.

n° 28 : amino-2 phényl-2 butyrate de butyle.

n° 30 : amino-2 phényl-2 valérate d'éthyle.

Les esters mal décrits dans la littérature sont repérés par le signe X.

TABLEAU III - ESTERS DES AMINO-ACIDES :



N°	R	R'	R''	Formule brute.	P.M.	P. Eb. trouvé	P. Eb. Litté.	nt _c	nl _D	R %	Rf	Ref.
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		C_2H_5	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$	157		100° (14)	1,449 (25)	1,4531 (20)	25		(44) (93)
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		C_4H_9	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	185			1,449 (18)		83		(74) X
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		C_2H_5	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$	171		80° (10)	1,4595 (22)	1,4603 (20)	52	0,67 A 302	(44) (93)
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		C_4H_9	$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	199	95° (0,4)		1,4565 (21)		85	0,8 A 302	CN
21	CH_3	C_6H_5	CH_3	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	179	95-96° (1-1,5)		1,521 (23)	1,5204 (25)	66		(21)
22	CH_3	C_6H_5	C_2H_5	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	193	110-111° (1,5)	135-136° (15)	1,5095 (23)	1,5135 (12)	71	0,77 W 1	(52)
23	CH_3	C_6H_5	C_4H_9	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	221			1,4835 (23)		75		CN

Colonnes "P. Eb." = (14) = 14 mm de mercure

1,4531 = Indice de réfraction à 20°
(20)

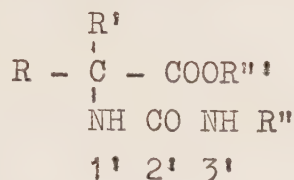
R'

TABLEAU III - (suite) : R - C - COOR"

NH₂

N°	R	R'	R"	Formule brute	P. M.	P. Eb. trouvé	P. Eb. Litté.	nt _D	nl _D	R %	Rf	Ref.
24	CH ₃		-C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₄ ClNO ₂	227,5	103-105° (0,3)		1,521 (22)		81,5	0,84 (W1)	CN
25	CH ₃		-C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₂₁ NO ₂	199	60-70° (0,4-0,5)	60-65° (0,4)	1,467 (22)	1,467 (20)	67		(70)
26	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₃	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	193			1,515 (20)		77,5		CN
27	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	207	92-94° (0,6-0,7)		1,5095 (23)		63	0,79 (W1)	(79) X
28	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	-C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂	235			1,494 (20)		73		CN
29	C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₆ ClNO ₂	241,5			1,519 (23)		70	0,818 Ar. 302	(16) X
30	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂	221	98-100° (1)		1,508 (25)		65	0,81 (W1)	CN
31	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	255	F. Trouvé = 50° F. Littérature = 48 - 49°				38		(29)

IV - ESTERS DES α UREIDO ACIDES

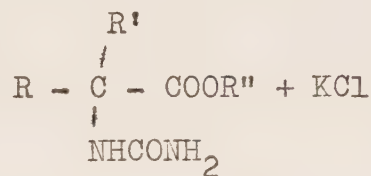
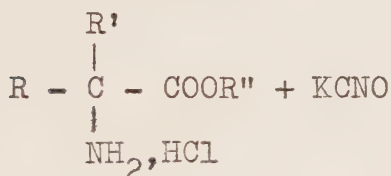


I - BIBLIOGRAPHIE

1) - Uréides $R'' = H$

Les cyanates alcalins réagissent, en milieu acide, sur la fonction amine des esters des acides aminés pour donner des esters d' α ureido acides.

La méthode de préparation la plus classique (15) consiste à traiter les chlorhydrates des esters aminés par un cyanate alcalin comme le cyanate de potassium.

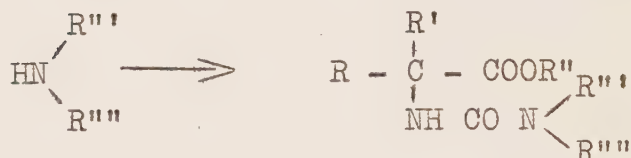
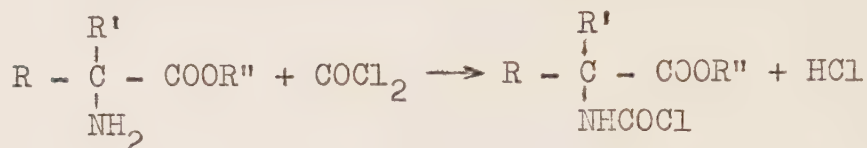


Une autre méthode (83) fait agir le cyanate de potassium sur une solution d'ester dans le chloroforme et l'acide acétique.

2) - Uréides substitués en 3'

Les isocyanates organiques réagissent sur la fonction amine des esters d'acides aminés pour donner des uréides substitués en 3' (62).

Ces dérivés peuvent s'obtenir également par action du phosgène sur ces esters, puis par action des amines (76).



II - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

1°) - Uréides R'' = H

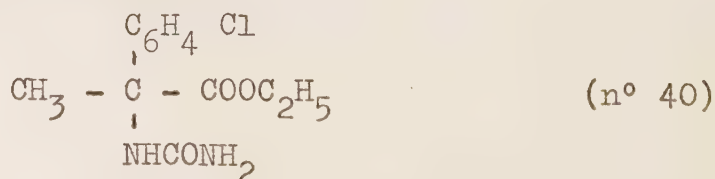
L'ester de l'acide amino est dissous dans une solution d'acide chlorhydrique normale et le cyanate de potassium, dans de l'eau. Les solutions sont réchauffées dans un bain-marie à 50°, puis mélangées. Le mélange est laissé quelques minutes dans le bain-marie : une huile verte se sépare. Cette huile se solidifie par refroidissement.

Les rendements en produit brut ne sont généralement pas très bons.

2°) - Uréides substitués en 3'

A 1 mole d'ester d'acide amino dissous dans l'éther est ajoutée 1,1 M d'isocyanate organique. La solution s'échauffe. Au bout de quelques minutes l'uréide précipite.

III - EXEMPLES DE PREPARATION



1°) - Uréido-2 p.chlorophényl-2 propionate d'éthyle.

8,7 g (0,039 M) d'amino-2 p.chlorophényl-2 propionate d'éthyle et 6,3 g (0,078 M) de cyanate de potassium sont respectivement dissous dans 40 ml d'acide chlorhydrique normal et 31,5 ml d'eau.

Après avoir réchauffé ces solutions au bain-marie à 50°, elles sont rapidement mélangées et gardées encore 1/4 d'heure à cette température. Il se forme une huile verte qui se coagule par refroidissement.

L'uréide brut se présente sous forme de gros grumeaux huileux. Récupéré et essoré sur filtre, il se transforme en une poudre blanche, après lavage à l'éther.

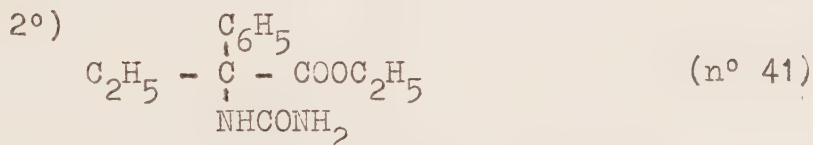
L'éther contient 4,2 g d'ester de départ.

Rendement en produit brut = 3,6 g (34 %) - F = 166°

L'uréide cristallise en belles aiguilles dans l'alcool à 95°. Après deux recristallisations :

- Rendement = 1,8 g (17 %)

- F = 169°



Uréido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle.

3,5 g (0,017 M) d'amino-2 phényl-2 butyrate d'éthyle sont dissous dans 75 ml de chloroforme. 9,4 g de cyanate de potassium (0,116 M) et 7,5 g d'acide acétique (0,125 M) sont ajoutés, dans l'ordre, à la solution d'ester. Le tout est agité 3 heures à la température ambiante. Le produit solide en suspension est filtré et essoré, puis lavé sur filtre avec des petites quantités d'eau.

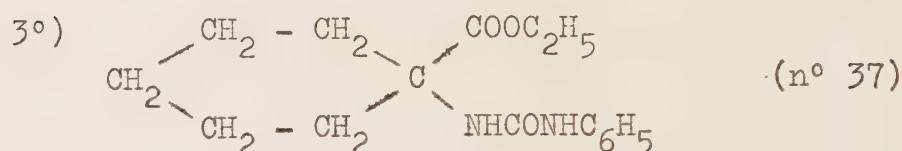
- Produit brut : 3,5 g (80 %)

- F = 168 - 170°

L'uréide cristallise en aiguilles brillantes dans l'alcool.

- Produit pur = 2,2 g (50 %)

- F = 177 - 178°



(Phényl-3' uréido)-1 cyclohexane carboxylate d'éthyle
2,4 g (0,022 M) d'isocyanate de phényle sont ajoutés
à une solution de 3,42 g (0,02 M) d'amino-1 cyclohexane carboxylate d'éthyle dans 20 ml d'éther. La solution s'échauffe jusqu'à ébullition de l'éther, puis un produit blanc précipite.

- Rendement = 4 g (70 %)

- F = 174°

L'uréide cristallise en longues et fines aiguilles dans le mélange alcool-eau.

- Produit pur = 3,5 g (61 %)

- F = 174 - 176°

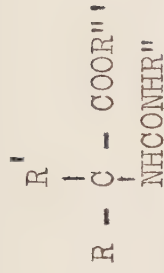
IV - PRODUITS SYNTHETISES

Tous les produits cités dans le tableau n° IV sont nouveaux.

Esters uréides nouveaux
=====

- n° 32 : uréido-1 cyclopentane carboxylate de butyle
33 : (phényl-3' uréido)-1 cyclopentane carboxylate d'éthyle
34 : (phényl-3' uréido)-1 cyclopentane carboxylate de butyle
35 : uréido-1 cyclohexane carboxylate d'éthyle
36 : uréido-1 cyclohexane carboxylate de butyle
37 : (phényl-3' uréido)-1 cyclohexane carboxylate d'éthyle
38 : (phényl-3' uréido)-2 phényl-2 propionate d'éthyle
39 : (phényl-3' uréido)-2 phényl-2 propionate de butyle
40 : uréido-2 p.chlorophényl-2 propionate d'éthyle
41 : uréido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle
42 : (phényl-3' uréido)-2 phényl-2 butyrate d'éthyle
43 : (phényl-3' uréido)-2 phényl-2 butyrate de butyle
44 : (éthyl-3' uréido)-2 phényl-2 butyrate d'éthyle.

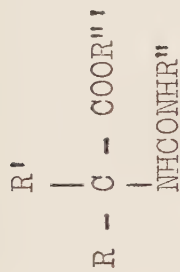
TABLEAU IV -



N°	R	R'	R''	R'''	Formule brute	P. M.	F	R%	Analyse Calc% Tr. %	Solvant Recrist.	Bibl.
38	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	312	170-172°	55	C 69,23 H 6,41 N 8,97	Eth.	CN
39	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C ₄ H ₉	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	340	160°	36	C 70,62 H 7,06 N 8,23	Eth.	CN
40	CH ₃		H	-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	270,5	169°	17	C 53,31 H 5,55 N 10,35	Eth.	CN
41	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	-C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	250	177-178°	50	C 62,40 H 7,20 N 11,20	Eth.	CN
42	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	326	174°	56	C 69,94 H 6,75 N 8,59	Eth.	CN
43	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C ₄ H ₉	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃	354	140°	65	C 71,19 H 7,34 N 7,91	Eth.	CN
44	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	278	146°	48	C 64,75 H 7,91 N 10,07	Eth.	CN

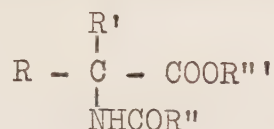
Eth = éthanol à 95°

TABLEAU IV -



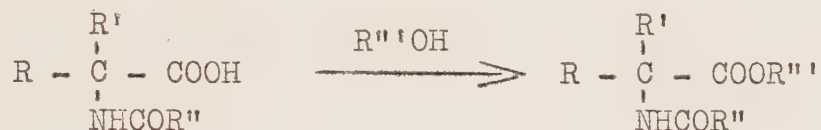
N°	R	R'	R''	R'''	Formule brute	P.M.	F	R%	Calc %	Analyse Tr. %	Solvant Recrist.	Bibl.
32	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		H	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	228	102°	12	C 57,89 H 8,77 N 12,28	57,45 8,83 12,38	Eth. 10%	CN
33	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		C_6H_5	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	276	150°	55	C 65,22 H 7,25 N 10,14	65,18 7,46 10,04	Eth. eau	CN
34	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		C_6H_5	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	304	151°	60	C 67,11 H 7,89 N 9,21	66,93 7,74 9,23	Eth. eau	CN
35	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	214	153°	32	N 13,1	13,2	Eth. eau	CN
36	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		H	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	242	122°	20	C 59,50 H 9,09 N 11,6	59,36 9,15 11,72	Eth	CN
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		C_6H_5	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	290	174-176°	61	C 66,24 H 7,59 N 9,66	66,42 7,49 9,81	Eth. eau	CN

V ESTERS DES ACIDES AMINES N ACYLES

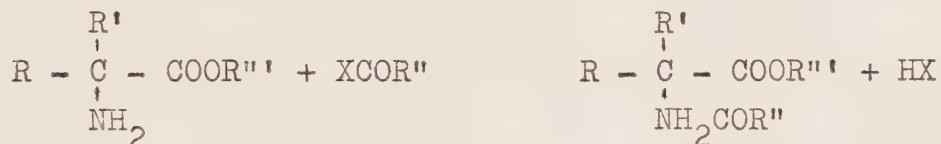


I - BIBLIOGRAPHIE

Les esters des acides aminés N acylés peuvent être préparés par estérification des acides correspondants :

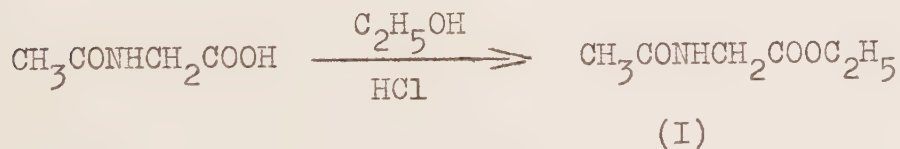


ou par acylation de l'ester de l'acide aminé :



Cette dernière méthode est nettement plus pratique que la première, car l'acylation des amino acides pose, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, quelques problèmes.

Cependant CURTIUS (23) a préparé l'ester éthylique de l'acétyl glycine (I) en traitant, à froid, l'acide correspondant par de l'éthanol saturé d'acide chlorhydrique :



Cette réaction a été peu généralisée.

L'acylation des esters aminés est donc pratiquement la seule méthode de synthèse utilisable. Elle peut se faire, soit par action d'un anhydride, soit par action d'un chlorure d'acide.

A) - ACTION D'UN ANHYDRIDE D'ACIDE

Les techniques d'acylation des esters d'amino acides et surtout, d'acétylation, ont été très étudiés comme moyen de séparation des acides aminés constitutifs d'une matière protéique.

FISCHER estérifiait le mélange d'acides et séparait les esters obtenus par distillation. Cette méthode n'est pas satisfaisante au point de vue rendement : ces esters se dimérisent facilement à haute température.

Certains auteurs ont alors pensé qu'il fallait estérifier la fonction acide, mais également protéger la fonction amine, en l'acétylant par exemple.

L'acétylation peut être réalisée par action de l'anhydride acétique, soit sur l'ester dont la fonction amine est libre (33) (34), soit sur le chlorhydrate de l'ester. Cette dernière méthode mise au point par CHERBULIEZ et PLATTNER (17) consiste à traiter le chlorhydrate de l'ester brut par de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium. Les rendements sont bons, les produits très stables. Cette méthode est donc excellente pour séparer les amino acides constitutifs d'un mélange.

B) - ACTION D'UN CHLORURE D'ACIDE

Les chlorures d'acide sont utilisés de préférence

aux anhydrides lorsque le radical acyle est assez lourd. La technique classique consiste à faire réagir sur l'ester, le chlorure (37) (40) en présence d'une base minérale ou organique comme la triéthyl amine (36).

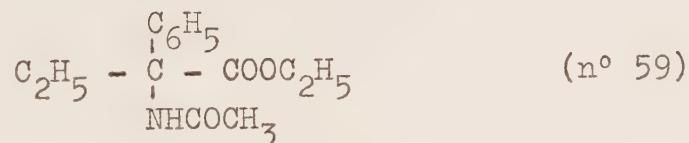
II - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

Si l'action de l'anhydride acétique sur les esters d'amino acides donne, dans la méthode de CHERBULIEZ et PLATTNER de bons rendements en produits acétylés, il n'en est pas de même pour les anhydrides supérieurs.

Aussi avons-nous fait agir les anhydrides sur les esters dont la fonction amine est libre : 1,05 mole d'anhydride est ajoutée à 1 mole d'ester en solution dans du benzène. La réaction est exothermique.

Lorsque la température de la solution est redevenue normale, cette dernière est refluée pendant une heure. Le résidu huileux obtenu par évaporation du benzène, versé dans de l'eau et fortement agité, cristallise rapidement. Les rendements approchent 100 %.

III - EXEMPLES DE PREPARATION

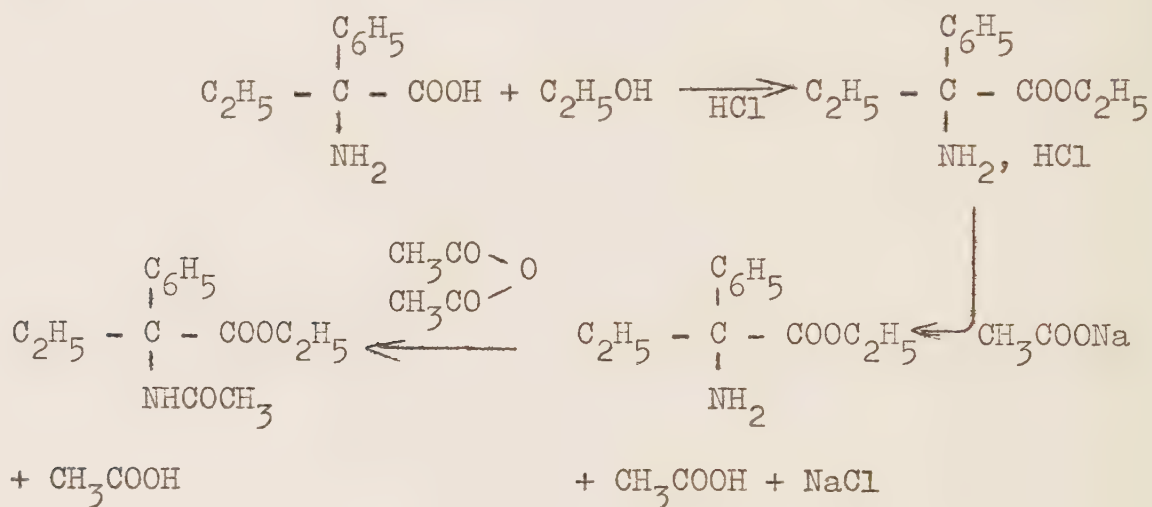


Acétamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle.

Cet ester a été obtenu suivant la méthode générale ainsi que par celle de CHERBULIEZ et PLATTNER que nous décrivons en premier.

1°) - Méthode de CHERBULIEZ et PLATTNER

12,7 g d'acide amino-2 phényl-2 butyrique (n° 13) sont mis en suspension dans 300 ml d'alcool saturé par de l'acide chlorhydrique gazeux. Après reflux, l'alcool est évaporé sous vide. Le résidu pèse 14,6 g; il est mélangé avec 14,6 g d'acétate de sodium et 27 ml d'anhydride acétique (29,2 g). Le mélange s'échauffe. Sa température étant redevenue normale, il est chauffé une heure au bain-marie bouillant. Schéma de la réaction :



L'acide acétique formé, l'anhydride en excès, sont évaporés sous vide; l'ester acylé est séparé des sels minéraux en traitant le résidu par de l'éther.

La solution étherée renferme 14,55 g d'une huile visqueuse qui est ensuite distillée sous vide.

Distillat.: 9,25 g R = 54 %

P. Eb. = 170° / 2,5 mm de mercure.

Le distillat se solidifie lentement. Après recristallisation dans le mélange alcool-eau :

$$F = 104^{\circ}$$

2°) - Méthode générale

A 27,5 g (0,133 M) d'amino-2 phényl-2 butyrate d'éthyle dans 130 ml de benzène, 15 g d'anhydride acétique (0,14 M) sont ajoutés. La solution s'échauffe. Une fois refroidie, elle est refluée une heure. L'évaporation du benzène aboutit à une huile visqueuse qui, versée dans 200 ml d'eau, se transforme en 32,5 g d'un produit solide blanc.

$$F = 103 - 105^{\circ}$$

$$R = 97 \%$$

(Nota : le rendement moyen en ester libre par rapport à l'acide aminé étant de 63 %, le rendement en ester acétylé par rapport à l'acide est de 61 %).

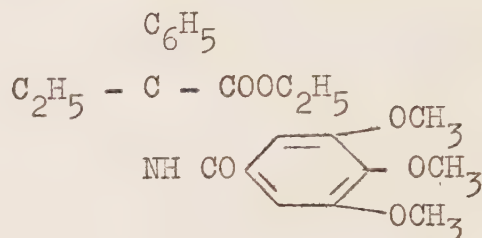
IV - REMARQUES

L'action des anhydrides propionique et butyrique sur les esters aminés dégage moins de chaleur que l'action de l'anhydride acétique. Les dérivés propionamido et butyramido sont plus difficiles à cristalliser que les acétamido.

Les rendements en souffrent quelque peu, cependant ils restent nettement supérieurs à ceux que donne la méthode de CHERBULIEZ et PLATTNER.

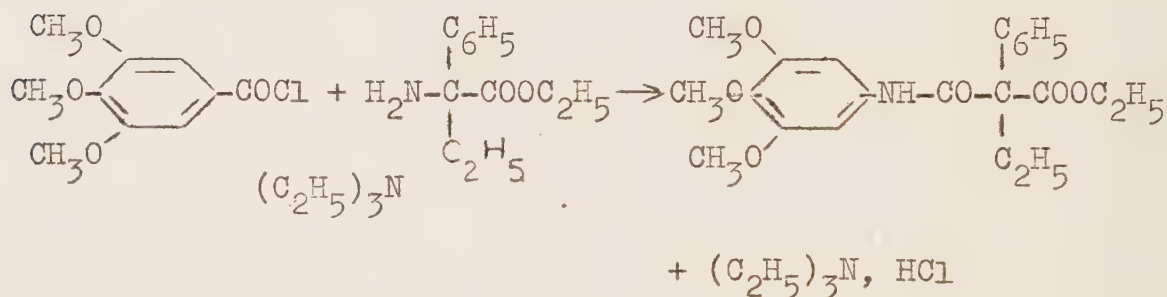
Ainsi nous obtenons le propionamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (n° 57) avec un rendement moyen de 65 % en produit pur par rapport à l'ester aminé, tandis que nous obtenons le même produit avec un rendement de 11 % en suivant la méthode de CHERBULIEZ et PLATTNER.

- Préparation du (triméthoxy-3',4',5') benzanido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (n° 60)



2,07 g d'amino-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (0,01 M) et 1,52 ml de triéthyl amine (0,011 M), dissous dans 10 ml de benzène sec, sont placés dans un erlen plongeant dans un bain d'eau froide et muni d'un barreau d'agitateur magnétique.

Tout en agitant, 2,45 g de chlorure de l'acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque dans 10 ml de benzène, sont ajoutés, par petites fractions, à la solution qui s'échauffe. Le chlorhydrate de la triéthyl amine précipite :



Le mélange réactionnel est agité une heure à température ambiante, après addition de tout le chlorure. Le chlorhydrate de l'amine est ensuite filtré. L'huile visqueuse brune, obtenue après évaporation du benzène, est lavée, par

décantation, deux fois à l'eau chaude bicarbonatée. Après avoir passé une nuit dans la glacière à -20° , l'huile est toujours vitreuse.

La plus grande fraction se dissout dans l'hexane bouillant. De l'hexane précipite, par refroidissement, un produit pâteux qui se solidifie.

Rendement = 1,95 g 48 %

F = $106-110^{\circ}$

Redissous dans l'hexane bouillant, il cristallise en rosettes d'aiguilles.

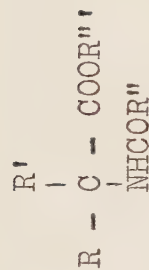
Rendement = 1,38 g 34 %

F = $108 - 110^{\circ}$

V - PRODUITS SYNTHETISES

Tous les produits cités dans le tableau n° V sont nouveaux.

- TABLEAU V - ESTERS N-ACYLES :



N°	R	R'	R''	R'''	Formule brute	P.M.	F	R %	Analyse Calc% Tr. %	Solv. Recr.	Bibli.
45	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	199	109°	23	C 60,30 60,52 H 8,55 8,62 N 7,04 7,01	Bz-Hex	CN
46	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		CH ₃	-C ₄ H ₉	C ₁₂ H ₂₁ NO ₃	227	86°	58	C 63,44 63,45 H 9,25 9,17 N 6,17 6,10	Bz-Hex	CN
47	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₉ NO ₃	213	120°	65	C 61,97 61,85 H 8,92 8,95 N 6,57 6,74/ 6,83	Eth. eau	CN
48	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		CH ₃	-C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃	241	104°	87	C 64,73 64,75 H 9,54 9,40 N 5,81 5,87/ 5,78	Bz-Hex	CN
49	CH ₃	-C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₃	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	221	135°	80	C 65,16 65,36 H 6,79 6,85 N 6,33 6,06	Eth.	CN
50	CH ₃	-C ₆ H ₅	CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	235	76-78°	76	C 66,38 66,58 H 7,23 7,34 N 5,96 6,08/ 6,07	Eth. Eau	CN

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{COOR}'' \\ | \\ \text{NHCOR}'' \end{array}$$

- TABLEAU V - (suite) : R - C - COOR''

N°	R	R'	R''	R'''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyse Calc% Tr. %	Solv. Recrist	Bibl
51	CH ₃	C ₆ H ₁₁	CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₂₃ NO ₃	241	90°	21	C 64,73 H 9,54 N 5,81 64,65 9,38 5,83	Hex.	CN
52	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	249	70°	83	C 67,47 H 7,63 N 5,62 67,64 7,59 5,77	Hex.	CN
53	CH ₃		CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₃	269,5	104-105°	90	C 57,88 H 5,96 N 5,21 58,00 5,95 5,24	Bz-Hex	CN
54	CH ₃		C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₈ ClNO ₃	283,5	85°	87	C 59,26 H 6,35 N 4,94 59,19 6,31 4,96	Eth. Eau	CN
55	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	235	156°	69	C 66,38 H 7,23 N 5,96 66,17 7,37 5,84	Eth.	CN
56	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	249	104°	90	C 67,47 H 7,63 N 5,62 67,35 7,57 5,57	Eth. Eau	CN
57	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	263	76-80°	85	C 68,44 H 7,98 N 5,32 68,19 7,97 5,44	Bz-Hex	CN

-- TABLEAU V -- (suite) :
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{COOR}'' \\ | \\ \text{NHCOR}''' \end{array}$$

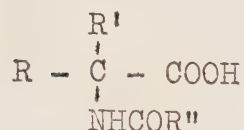
N°	R	R'	R''	R'''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyse Calc% Tr. %	Solv. Recris	Bibl
58	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ (n)	C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	277	76°	72	C 69,31 69,35 H 8,30 8,42 N 5,05 5,23	Hex.	CN
59	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	277	64-65°	44	C 69,31 69,25 H 8,30 8,27 N 5,05 5,06	Hex.	CN
60	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₇ NO ₆	401	108-110°	48	C 65,84 65,86 H 6,73 6,77 N 3,49 3,57	Hex.	CN
61	C ₂ H ₅		CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₈ ClNO ₃	283,5	122°	85	C 59,26 59,39 H 6,35 6,42 N 4,94 5,04	Eth. Eau	CN
62	C ₂ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₃	297,5	90°	87	C 60,50 60,27 H 6,72 6,76 N 4,71 4,70	Eth. Hex	CN
63	C ₂ H ₅			C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₃	311,5	125°	68	C 61,64 61,85 H 7,06 7,13 N 4,49 4,44	Hex.	CN
64	C ₃ H ₇ (n)	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	263	88-90°	72	C 68,44 68,24 H 7,98 8,15 N 5,32 5,37	Hex.	CN

- TABLEAU V - (suite) :
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{COOR}'' \\ | \\ \text{NHCOR}'' \end{array}$$

N°	R	R'	R''	R'''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyse Calc% Tr. %	Solvant Recrist.	Bibl.
65	C ₃ H ₇ (n)	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	277	66-68°	45	C 69,31 H 8,30 N 5,05 69,13 8,28 5,04	Hex.	CN
66	C ₃ H ₇ (n)	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ (n)	-C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₅ NO ₃	291	76-78°	36	C 70,10 H 8,59 N 4,81 70,03 8,70 4,89	Hex.	CN
67	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	311	151°	80	C 73,31 H 6,75 N 4,50 73,12 6,83 4,48	Bz- Hex.	CN

Bz = Benzène
Hex = Hexane
Eth = Ethanol

VI - ACIDES AMINES N-ACYLES

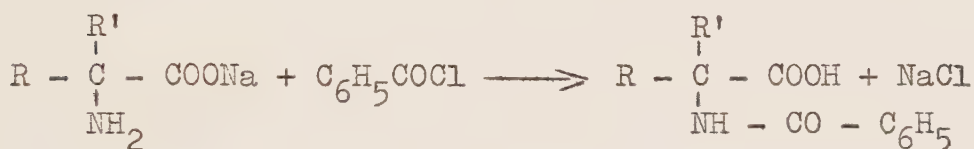


I - BIBLIOGRAPHIE

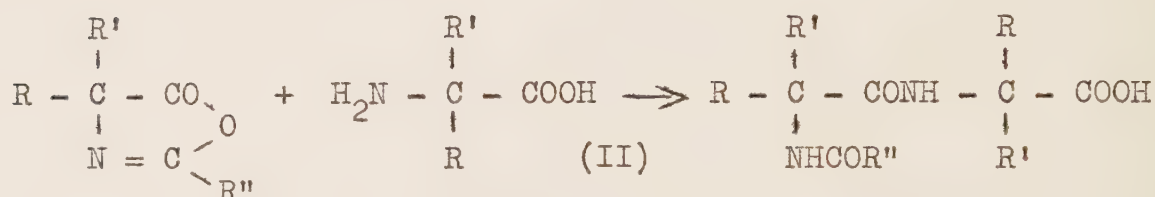
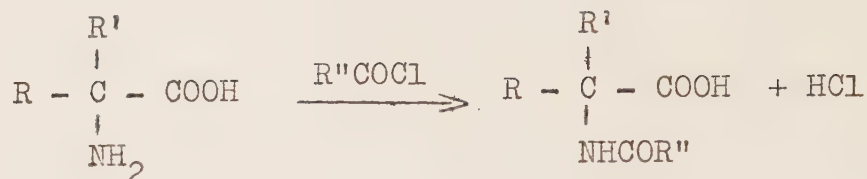
L'acylation des amino acides se fait par action d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide.

a) - Action des chlorures d'acides

La benzoylation des amino acides a été mise au point par STEIGER (78) qui fait réagir le chlorure de benzoyle sur l'acide aminé dissous dans une solution de soude.

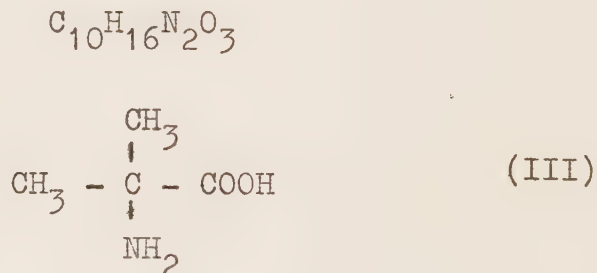


Les chlorures d'acides aliphatiques de bas poids moléculaires ont une vitesse d'hydrolyse trop grande pour que cette réaction soit réalisable. L'acylation dans la pyridine, selon la méthode de CARTER et Collaborateurs, lui est préférée (12). Mais cette méthode donne parfois des réactions secondaires, comme la formation d'azlactones (I) qui réagissent sur l'acide aminé non encore acylé pour donner des dipeptides (II). Ceci a lieu surtout dans le cas des acides aminés α disubstitués.

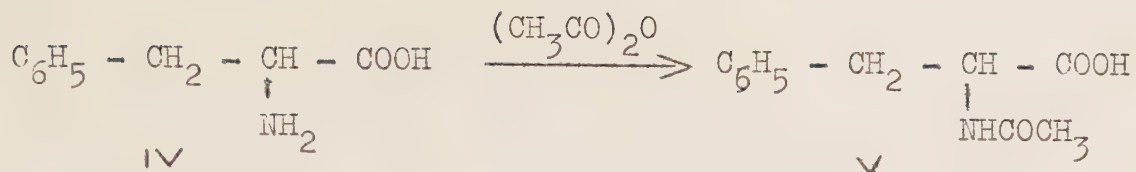


b) - Action des anhydrides

La même remarque peut être faite lors de l'acétylation des amino acides α disubstitués par les anhydrides. Ainsi LEVENE et STEIGER (54) obtiennent avec la méthyl-2 alanine (III) et l'anhydride acétique un produit répondant à la formule brute suivante :



Alors que l'action de ce même anhydride sur la phényl alanine (IV) conduit au produit cherché (V).



UPHAM et DERNIER (86) signalent également que la phtaloylation, par l'anhydride phtalique, de ces acides disubstitués donnent des produits difficilement cristallisables, avec de très mauvais rendements.

En résumé, l'acylation des amino acides par les anhydrides, donne intermédiairement des anhydrides internes, ou azlactones, qui sont hydrolysées ensuite en acides acylés.

Dans le cas des acides aminés α disubstitués, les azlactones intermédiaires, très réactives, réagissent sur les acides aminés non encore transformés et donnent ainsi des dipeptides.

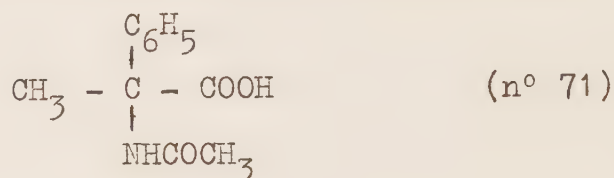
LEVENE et STEIGER préconisent, pour pallier cette réaction secondaire, l'emploi d'amino-acides très purs et de diluer l'anhydride dans un solvant comme l'acide acétique.

II - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

Tous les amino-acides que nous avons utilisés sont α disubstitués. Nous avons renoncé, après quelques essais, à les acyler directement. La préparation des esters correspondants étant chose aisée, il nous a semblé plus commode de les isoler puis de les hydrolyser de la façon suivante :

- une mole d'ester, une mole de soude, sont chauffées à reflux dans un mélange eau-alcool pendant une demi heure. La solution résultante est versée dans de l'eau puis acidifiée au moyen d'acide chlorhydrique : l'acide acylé précipite.

III - EXEMPLE DE PREPARATION D'UN ACIDE N-ACYLE



Acide DL acétamido-2 phényl-2 propionique
DL N-acétyl phényl-2 alanine.

13,1 g de DL acétamido-2 phényl-2 propionate d'éthyle brut (0,056 M), dissous dans 25 ml d'alcool à 95°, sont mélangés avec une solution de 2,9 g de soude (0,059 M) dans 5 ml d'eau. Après un reflux de 1/2 heure, la solution est versée dans 100 ml d'eau pure, puis 6 ml d'acide chlorhydrique concentré commercial sont ajoutés.

Au bout de quelques minutes, un produit blanc précipite en masse à température ambiante. Filtré, essoré, lavé à l'eau il est séché une nuit à l'étuve.

F = 200 - 204° (littérature = 202 - 203°)

Poids obtenu = 10,4 g (rendement = 90 %)

IV - PRODUITS SYNTHETISES

La majorité des acides décrits dans le tableau n° VI sont nouveaux.

Les rendements qui y figurent sont exprimés en % de produits recristallisés une fois, par rapport aux esters N-acylés dont ils dérivent.

Liste des produits nouveaux

- n° 70 : acide propionamido-1 cyclohexane carboxylique
- 72 : acide propionamido-2 phényl-2 propionique
- 73 : acide acétamido-2 p.chlorophényl-2 propionique
- 74 : acide propionamido-2 p.chlorophényl-2 propionique
- 76 : acide propionamido-2 phényl-2 butyrique
- 77 : acide acétamido-2 p.chlorophényl-2 butyrique
- 78 : acide propionamido-2 p.chlorophényl-2 butyrique.

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{COOH} \\ | \\ \text{NHCOR}'' \end{array}$$

 - TABLEAU VI - ACIDES N-ACYLES : R - C - COOH
 NHCOR''

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyse Calc% Tr. %	SOLVANT reclist.	Bibliog.
68	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	CH ₃	C ₈ H ₁₃ NO ₃	171	200°	50		Eth.	(19)
69	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	CH ₃	C ₉ H ₁₅ NO ₃	185	202°	85		Eth.	
70	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	199	180°	75	C 60,30 60,27 H 8,54 8,64 N 7,04 7,08	Eth.	CN
71	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	207	200-204°	90		Eth.	(54)
72	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	221	174°	65	C 65,16 65,10 H 6,79 6,95 N 6,33 6,40	Eth.	CN
73	CH ₃		CH ₃	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₃	241,5	246°	60	C 54,66 54,85 H 4,97 5,09 N 5,80 5,70	Eth.	CN
74	CH ₃		C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₃	255,5	204°	84	C 56,36 56,18 H 5,48 5,52 N 5,48 5,50	Eth.	CN

Eth. = Ethanol 95°

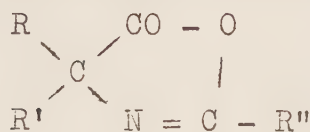
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{COOH} \\ | \\ \text{NHCOR}'' \end{array}$$

- TABLEAU VI - (suite)

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R%	Calc% Analyse	Tr. %	Solvant Recrist.	Bibliog.
75	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	221	230-232°	70			Eth.	(72) 72
76	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	235	200°	70	C 66,38 H 7,23 N 5,96	66,46 7,46 6,15	Eth.	CN
77	C ₂ H ₅		CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₃	255,5	238°	71	C 56,36 H 5,48 N 5,48	56,31 5,40	Eth.	CN
78	C ₂ H ₅		C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₃	269,5	205°	60	C 57,88 H 5,94 N 5,19	58,15 6,16 5,03	Eth.	CN

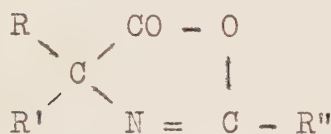
VII - A Z L A C T O N E S

=====

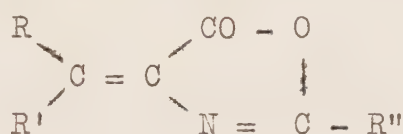


I - BIBLIOGRAPHIE

Les azlactones saturées ou non (I) et (II) sont des anhydrides internes d'acides aminés N-acylés :

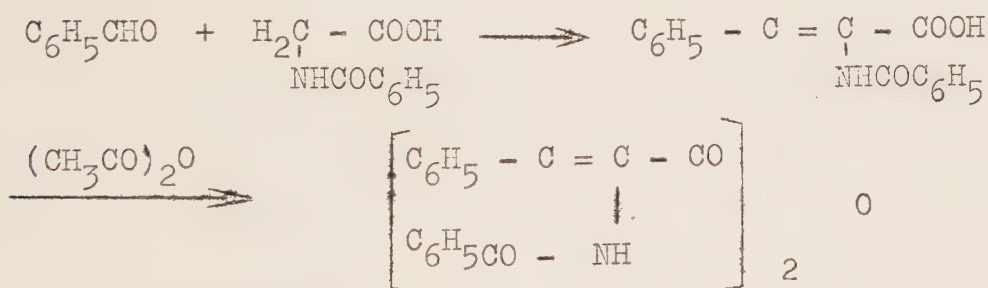


(I)

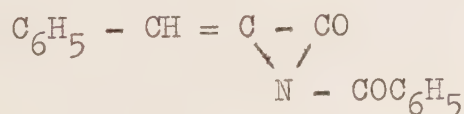


(II)

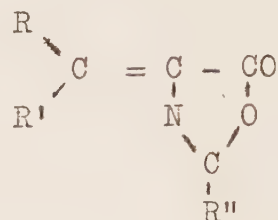
Les azlactones insaturées (II) ont été les premières synthétisées. PLOCHL (69) en faisant réagir le benzaldéhyde sur l'acide hippurique en présence d'anhydride acétique, a obtenu un produit auquel il a donné la formule d'un anhydride classique :



REBUFFAT (71) et surtout ERLÉNMEYER (30) qui a généralisé cette réaction, n'ont pas tardé à montrer qu'il s'agissait en fait d'un anhydride interne qui répondrait à la formule :



ERLENMEYER (31) un peu plus tard, a proposé la structure encore admise de nos jours, c'est à dire :



Cet auteur n'a pas réussi à obtenir des azlactones saturées. C'est à MOHR (63) (64) que l'on doit la mise au point de leur préparation.

II - METHODES DE PREPARATION

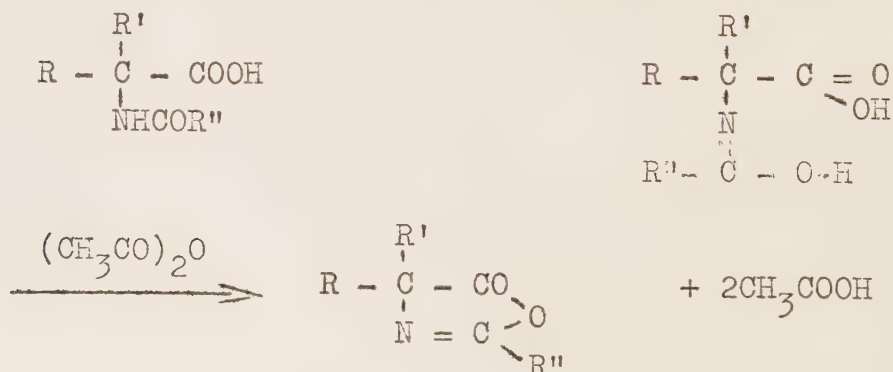
1°) - Azlactones insaturées

GULLAND et VIRDEN (42) les ont préparées par chauffage des aldéhydes, de l'acide hippurique et de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium.

2°) - Azlactones saturées

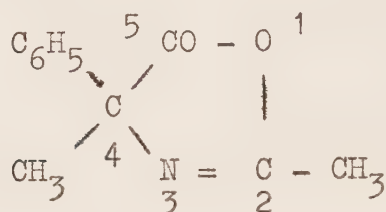
a) - Préparation à partir des acides aminés N-acylés

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que les agents d'acétylation, chlorures ou anhydrides, transforment les acides N-acylés en azlactones. Cette réaction se fait avec de très bons rendements en utilisant l'anhydride acétique (11)



Pour marquer avec plus de précision la place des radicaux R, R' et R'', les CHEMICAL ABSTRACTS et le BEILSTEIN les considèrent comme des dérivés de l'oxazolone et, récemment, comme dérivés de l'oxazoline-2 one-5.

Exemple :



- azlactone de l'acide acétamido-2
phényl-2 propionique
- diméthyl-2,4 phényl-4 oxazolone-5
- diméthyl-2,4 phényl-4 oxazoline-2
one-5

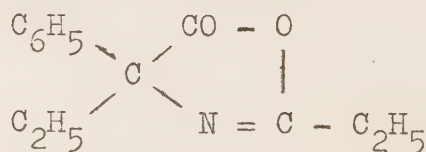
b) - Les azlactones disubstituées en 4 sont plus réactives que les monosubstituées, elles-mêmes plus réactives que les azlactones insaturées (13).

c) - Les azlactones réagissent avec l'eau, les alcools, l'ammoniaque, les amines ..., pour donner des acides aminés N-acylés ou leurs dérivés : esters, amides

IV - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

L'acide N-acylé, chauffé dans l'anhydride acétique, donne, après évaporation sous vide, une huile colorée en jaune ou rouge, représentant généralement 100 % d'azlactone brute. Après distillation de cette dernière, le rendement reste très bon.

V - EXEMPLE DE PREPARATION



(n° 87)

Exemple : Diéthyl-2,4 phényl-4 oxazoline-2 one-5

13,1 g d'acide propionamido-2 phényl-2 butyrique (n°76) (0,056 M) et 32 ml d'anhydride acétique pur (0,336 M) dans un ballon de 100 ml surmonté d'un réfrigérant, sont chauffés doucement à la flamme. L'acide se dissout progressivement et la solution est homogène bien avant que commence le reflux, maintenu ensuite pendant 25 minutes. Puis l'anhydride acétique, l'acide acétique formé, sont évaporés sous vide. L'huile jaune obtenue, $n_D^{24} = 1,5065$, pèse 12 g (rendement = 98 %).

Cette huile distille entre 146-147° sous 12 mm de mercure.

- Poids obtenu = 9,6 g (79 %)

- $n_D^{24} = 1,5095$

VI - PRODUITS SYNTHETISES

A l'exception de la diméthyl-2,4 phényl-4 oxazoline-2 one-5 (n° 82), les azlactones décrites dans le tableau n° VII sont nouvelles.

Ces produits sont très peu stables; ils s'hydrolysent très rapidement, aussi avons-nous dosé leur azote suivant la méthode de KJELDAHL aussitôt après les avoir distillés.

Peu d'études spectrales (dans l'ultra violet) ont été effectuées sur les azlactones saturées et disubstituées en 4. Pour réaliser les spectres ultra-violet de ces substances, le choix du solvant a posé quelques problèmes : le solvant doit être anhydre et ne pas trop absorber dans le domaine des courtes longueurs d'onde. L'éther rectifié répond à ces conditions.

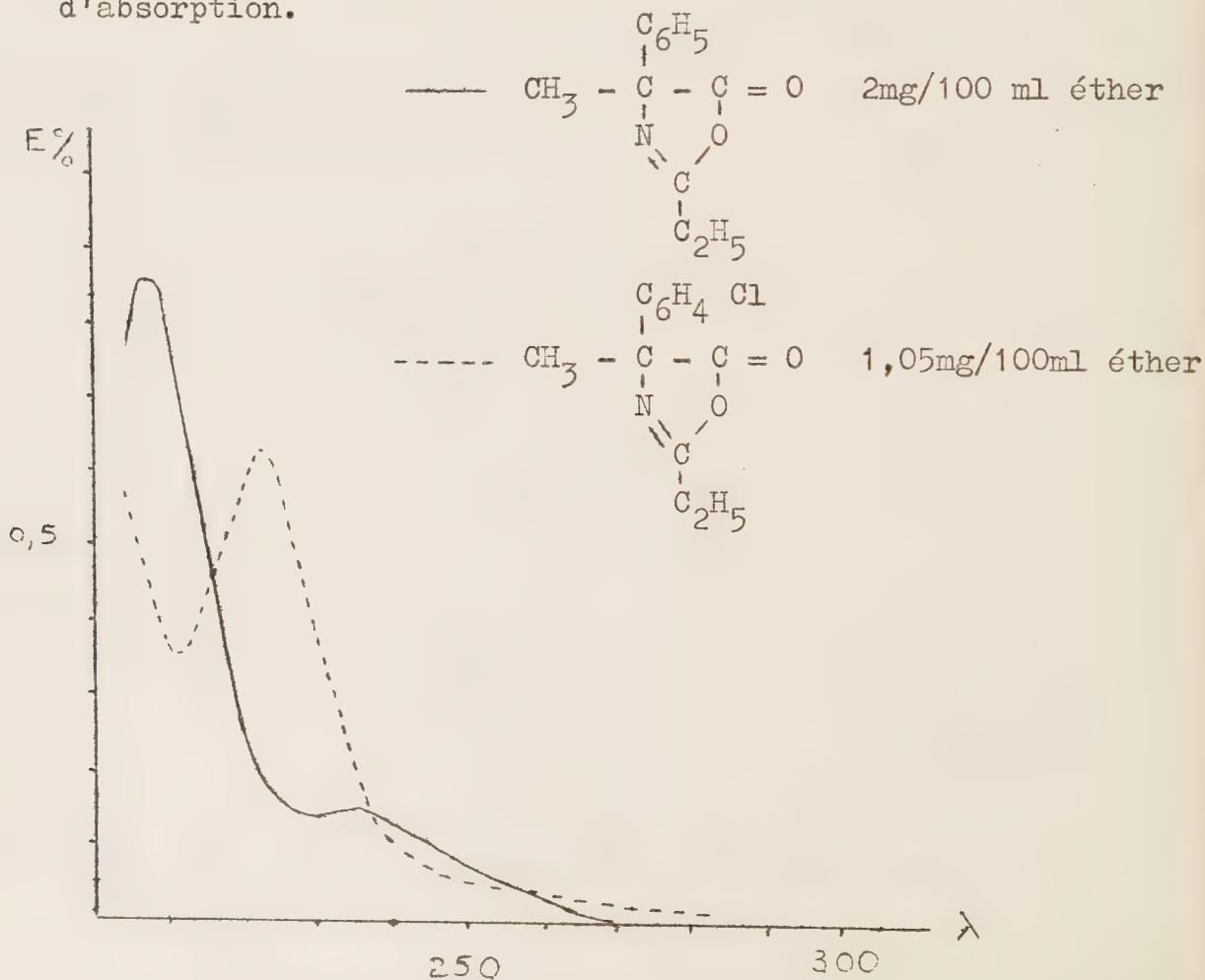
Les azlactones dérivant des acides amino-1 cyclopentane et cyclohexane carboxylique ne présentent pas de maxima

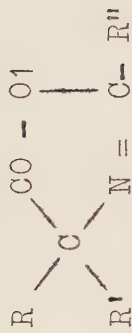
entre 204 et 400 m μ . Seules sont intéressantes les azlactones des acides amino-2 propionique et butyrique.

Ainsi, les phényl-4 oxazoline-2 one-5 que nous avons préparé (n° '82-83-87) possèdent un maximum d'absorption entre 206 et 209 m μ et des log ϵ à peu près identiques.

L'introduction d'un atome de chlore en para sur le noyau phényl, déplace le maximum à 223 m μ pour toutes ces azlactones. De plus, il est possible de déterminer un minimum à 211 m μ .

Le schéma suivant montre la forme des spectres U.V. de nos azlactones. Les log ϵ sont donnés dans le tableau VII ainsi que les longueurs d'onde correspondant aux maxima d'absorption.





- TABLEAU VII - AZLACTONES !

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	R%	Point Eb.	n _D	N% Calc.	Tr.	λ Max mμ	Log. S	Bibl
79	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	CH ₃	C ₈ H ₁₁ NO ₂	153	32		1,465 (24)					CN
80	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	CH ₃	C ₉ H ₁₃ NO ₂	167	73	110-111° (16-17)		8,38	8,05			CN
81	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂	181	30	119° (19)	1,4685 (27)	7,73	7,82			CN
82	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	189	67	82-85° (0,4-0,5)	1,519 (23)	7,41	7,28	209	3,895	(54)
83	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	203	84	81-83° (0,25)	1,514 (24)	6,90	7,05	208	3,922	CN
84	CH ₃		CH ₃	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂	223,5	80	94-95° (0,4)	1,528 (25)	6,26	6,45	223	4,094	CN
85	CH ₃		C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂	237,5	82	111-112° (0,5)	1,525 (27)			223	4,177	CN

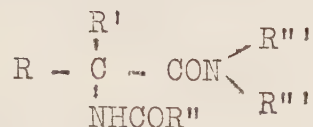
Colonne Point Eb. : (19) = 19 mm Hg
 Colonne n_D : 1,465 = Indice de réfraction à 24°
 (24)



- TABLEAU VII - (suite) :

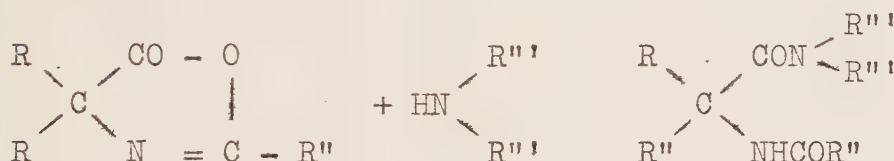
N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	R%	Point Eb.	n _D	Calc.	N% Tr.	λ Max mμ	Log.ε bibl.
86	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	203	96		1,5105 (25)				CN
87	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	217	80	146-147° (12)	1,5095 (24)	6, 45	6, 63	206	3,911 CN
88	C ₂ H ₅		CH ₃	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂	237,5	83	109-112° (0,5)	1,527 (26)			223	4,109 CN
89	C ₂ H ₅		C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₂	251,5	74	122-124° (0,8)	1,520 (27)	5,57	5,39	223	4,17 CN

VIII - AMIDES DES ACIDES AMINES N-ACYLES



I - BIBLIOGRAPHIE

Les azlactones, anhydrides internes des acides aminés N-acylés, possèdent les propriétés des anhydrides classiques : elles réagissent très facilement sur l'ammoniaque (54-13-69) et sur les amines (60-10), suivant le schéma réactionnel :



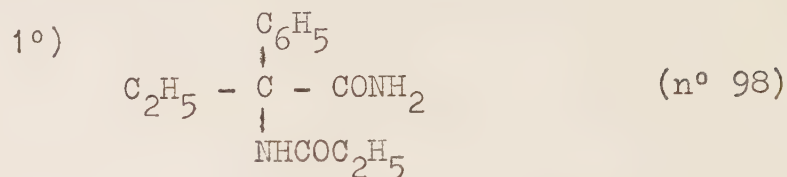
II - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

1°) Amides R'' = H

Une mole d'azlactone dans 35 ml d'éther et 30 ml d'ammoniaque concentré (d = 0,924) sont agités pendant une heure à température ambiante. Les amides bruts sont obtenus avec des rendements atteignant 100 %, après filtration ou évaporation de l'éther et de l'ammoniaque.

2°) Diéthylamides R'' = - C₂H₅

Une mole d'azlactone et 3 moles de diéthyl amine sont abandonnées 24 heures à température ambiante. Le rendement en amide brut, après évaporation de l'amine, est voisin de 100 %.

III - EXEMPLES DE PREPARATION

- DL phényl-2 propionamido-2 butyramide
- DL éthyl-2 phényl-2 propionamido-2 acétamide

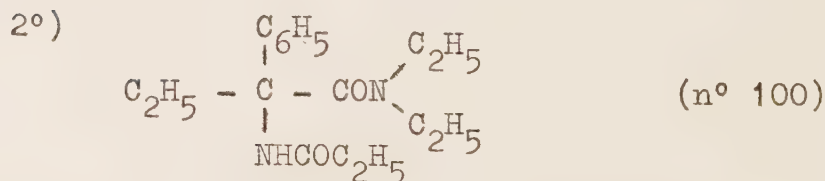
3,25 g de diéthyl-2,4 oxazoline-2 one-5 dans 50 ml d'éther sont placés, avec 45 ml d'ammoniaque concentré ($d = 0,924$), dans un erlen de 50 ml. Les deux phases sont agitées pendant une heure à température ambiante à l'aide d'un agitateur magnétique. Bien avant la fin de l'opération, un précipité cristallin blanc se forme. Recueilli sur verre fritté, lavé à l'éther puis à l'eau et enfin séché, ce produit pèse 3,5 g (Rdt = 96 %).

$$F = 140 - 142^{\circ}$$

Cet amide cristallise en plaquettes brillantes dans le benzène. Filtré, essoré, lavé à l'hexane, 1,83 g (Rdt = 54 %) de produit pur est obtenu.

$$F = 142^{\circ}$$

Une seule recristallisation suffit pour la microanalyse.



- N, N-Diéthyl phényl-2 propionamido-2 butyramide
- N, N-Diéthyl éthyl-2 phényl-2 propionamido-2 acétamide.

2,17 g de Diéthyl-2,4 phényl-4 oxazoline-2 onc-5 et 3 ml de diéthyl amine sont mélangés dans un petit ballon et abandonnés 24 heures à la température du laboratoire. Après évaporation de l'excès d'amine, 2,7 g (93 %) d'amide brut sont recueillis.

Cet amide cristallise en rosettes de fines aiguilles dans l'éthanol 50 % pour donner 1,7 g (59 %) de produit.

$$F = 132 - 135^{\circ}$$

Après recristallisation en petites aiguilles dans l'hexane :

$$\text{Poids obtenu : } 1,03 \text{ g } (35 \%)$$

$$F = 135^{\circ}$$

IV - PRODUITS SYNTHETISES

Les produits que nous avons synthétisés sont décrits dans le tableau VIII, pour les amides ($R''' = H$) et dans le tableau VIII bis, pour les diéthylamides ($R''' = C_2H_5$).

A l'exception d'un seul, (n° 93), tous ces produits sont nouveaux.

Remarque

Les amides ($R''' = H$) ont tendance à cristalliser avec des molécules d'eau. Ainsi le propionamido-1 cyclohexane carbonamide (n° 92), malgré un séchage et un chauffage prolongés sous vide, possède une analyse élémentaire qui correspond à la formule brute :



Liste des produits nouveaux
=====Tableau VIII

- n° 90 : acétamido-1 cyclopentane carbonamide
91 : acétamido-1 cyclohexane carbonamide
92 : propionamido-1 cyclohexane carbonamide
94 : propionamido-2 phényl-2 propionamide
95 : acétamido-2 p.chlorophényl-2 propionamide
96 : propionamido-2 p.chlorophényl-2 propionamide
97 : acétamido-2 phényl-2 butyramide
98 : propionamido-2 phényl-2 butyramide
99 : acétamido-2 p.chlorophényl-2 butyramide

Tableau VIII bis

- n°100 : N, N-diéthyl phényl-2 propionamido-2 butyramide
101 : N, N-diéthyl acétamido-2 p.chlorophényl-2 propionamide

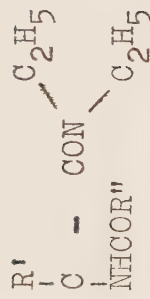
$$\text{R} - \underset{\text{NHCOR}''}{\overset{\text{R}'}{\text{C}}} - \text{CONH}_2$$
 TABLEAU VIII - AMIDES DES ACIDES N-ACYLES :

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyses Calc% Tr. %	Solvant Recrist	Biblio.
90	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	CH_3	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	170	219°	20	$\begin{array}{l} \text{C } 56,47 \\ \text{H } 8,24 \\ \text{N } 16,47 \end{array}$ 56,20 8,34 16,10	Eth. 50%	CN
91	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	CH_3	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	181	181°	59	$\begin{array}{l} \text{C } 58,69 \\ \text{H } 8,69 \\ \text{N } 15,22 \end{array}$ 58,74 8,65 15,19	Eth. 50%	CN
92	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	C_2H_5	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	216	160°	42	$\begin{array}{l} \text{C } 55,55 \\ \text{H } 9,26 \\ \text{N } 12,96 \end{array}$ 55,64 9,24 12,91	Eau	CN
93	CH_3	C_6H_5	CH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	206	186°	48		Eth. eau	(54)
94	CH_3	C_6H_5	C_2H_5	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	220	158°	65	$\begin{array}{l} \text{C } 65,45 \\ \text{H } 7,28 \\ \text{N } 12,73 \end{array}$ 65,45 7,36 12,62	Eth. 30%	CN
95	CH_3		CH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$	240,5	157°	42	$\begin{array}{l} \text{C } 54,89 \\ \text{H } 5,41 \\ \text{N } 11,64 \end{array}$ 54,95 5,49 11,65	Bz.	CN
96	CH_3		C_2H_5	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$	254,5	127°	63	$\begin{array}{l} \text{C } 56,58 \\ \text{H } 5,89 \\ \text{N } 11,00 \end{array}$ 56,72 5,86 10,98	Eth. 95	CN

Eth. 95 = Ethanol à 95°
 Eth. 98 = Ethanol absolu
 Bz. = Benzène

- TABLEAU VIII - (suite) :
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{CONH}_2 \\ | \\ \text{NHCOR}'' \end{array}$$

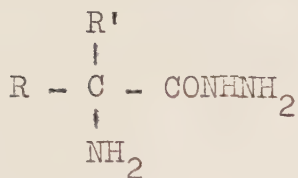
N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyse Calc% Tr. %	Solvant Recrist.	Biblio.
97	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	220	177°	50	C 65,45 H 7,28 N 12,73	65,63 7,18 12,84	CN
98	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	234	142°	54	C 66,65 H 7,69 N 11,97	66,75 7,75 11,82	CN
99	C ₂ H ₅		CH ₃	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	254,5	170°	89	C 56,58 H 5,89 N 11,00	56,70 5,92 10,96	CN



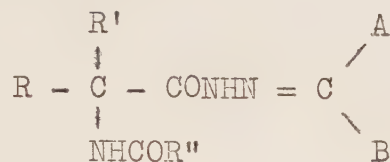
- TABLEAU VIII Bis - R - R''

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyse Calc.%	Tr. %	Solvant Recrist.	Biblio
100	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	290	135°	35	C 70,34 H 8,97 N 9,66	70,38 9,17 9,80	Eau - Eth. 95 Hex.	CN
101	CH ₃		CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	296,5	157-158°	48	C 60,71 H 7,08 N 9,44	60,71 7,22 9,36	Bz.-Hex.	CN

IX - HYDRAZIDES DES ACIDES AMINES



HYDRAZONES DU TYPE :

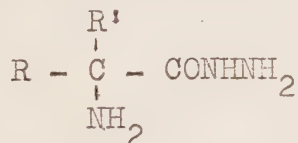


I - BIBLIOGRAPHIE

La technique classique de préparation des hydrazides consiste à chauffer les esters méthyliques ou éthyliques des acides, avec de l'hydrate d'hydrazine, au sein d'un alcool (méthylique ou éthylique).



Cette méthode s'applique sans difficulté à la préparation des hydrazides des amino acides dont le groupement NH_2 est libre :



Ainsi l'acétate d'éthyle réagit vigoureusement avec l'hydrate d'hydrazine pour donner un produit visqueux, hygroscopique, difficile à cristalliser (25).

La préparation des hydrazides des amino acides supérieurs demande des conditions plus violentes : excès d'hydrazine, chauffage à reflux ... (48). Généralement, ces produits cristallisent mal.

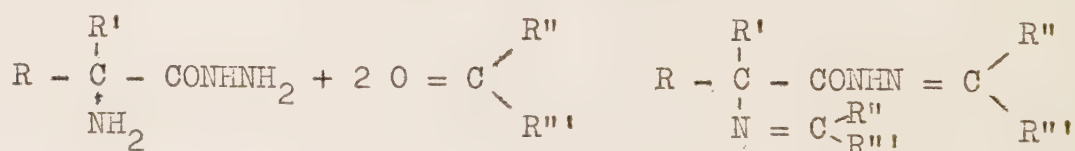
La préparation des hydrazides des acides N-acylés nécessite des conditions plus douces : l'hydrazine, étant une base forte, peut couper la liaison $-\text{NH} - \text{CO} -$. Généralement, l'hydrazine et l'ester sont abandonnés plusieurs heures à température ambiante, dans l'alcool comme solvant (39, 4).

II - ACTION DES CETONES SUR LES HYDRAZIDES

Les hydrazides, même ceux qui sont impossibles à purifier, donnent avec les aldéhydes et les cétones des produits cristallisant facilement, de points de fusion nets, caractéristiques :



Les cétones réagissent de la même façon avec les hydrazides des acides aminés N-acylés. Par contre, elles peuvent réagir avec la fonction amine libre des acides aminés et donner ainsi des hydrazone-imines :



composés que nous étudierons dans un chapitre spécial.

III - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

1°) - Hydrazides des acides aminés libres

Une mole d'ester méthylique ou éthylique et 5 moles d'hydrate d'hydrazine à 98 % sont placées dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. Le mélange est chauffé doucement tout en agitant. De l'alcool est ajouté, par petites fractions, par le haut du réfrigérant, jusqu'à homogénéisation du milieu réactionnel. Après 2 à 4 heures de reflux, l'alcool et l'hydrazine en excès sont chassés sous vide. L'hydrazide formé cristallise assez difficilement.

2°) - Hydrazides des acides aminés N-acylés - Hydrazones dérivées.

La préparation des hydrazides de nos α amino acides acylés et α disubstitués est assez délicate, aussi il est impossible d'en donner une technique générale de préparation.

Quant à la formation des hydrazones qui en dérivent, il suffit de traiter les hydrazides bruts, à température ambiante, par des cétones pour obtenir des composés bien cristallisés.

IV - EXEMPLES de PREPARATION - OBSERVATIONS

1°) - Hydrazides des amino acides

a) Exemple :



Amino-2 phényl-2 butyrhydrazide. 4,1 g (0,0198 M)
 d' amino-2 phényl-2 butyrate d'éthyle, 5 g d'hydrate d'hydrazine
 à 98 %, sont chauffés doucement, pendant un quart d'heure,
 dans un ballon de 25 ml surmonté d'un réfrigérant. Pour éviter
 les surchauffes, l'appareillage est agité constamment pendant
 ce temps.

De l'alcool éthylique à 95° est ensuite ajouté par
 le haut du réfrigérant : il en faut 4 ml pour obtenir l'homo-
 généisation du mélange dans le ballon. La solution est refluée
 pendant 3 heures puis évaporée sous vide. Le résidu visqueux
 est repris par un peu de benzène qui est à son tour évaporé.
 Cette opération est renouvelée une fois encore pour éliminer
 les dernières traces d'eau. Le résidu se prend alors en masse.

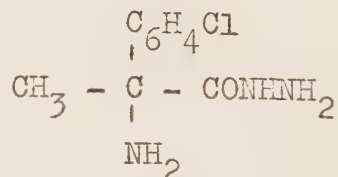
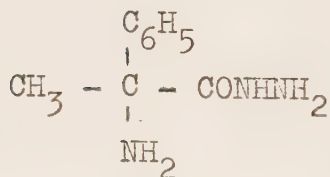
L'hydrazide cristallise en belles aiguilles du
 mélange benzène-hexane.

- Rendement = 1,8 g (47 %)
- F = 80°

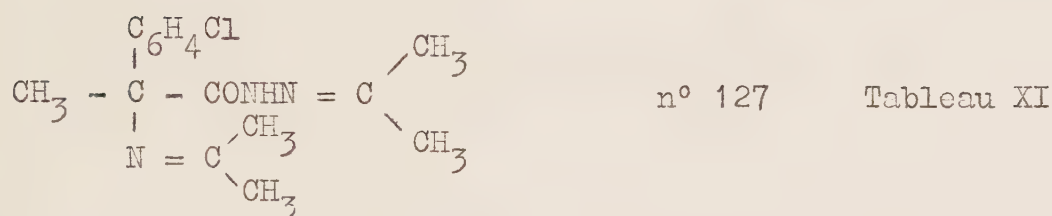
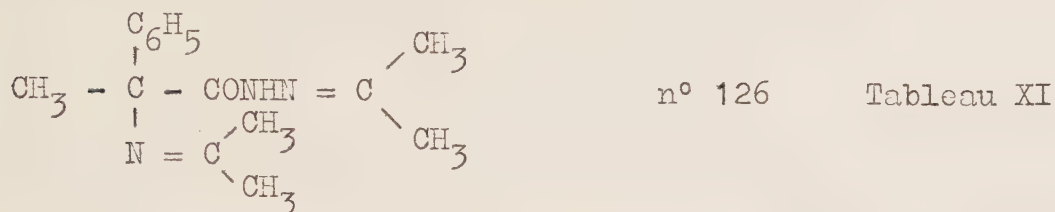
b) Observations

Deux des hydrazides préparés au cours de nos synthèses
 n'ont pu être obtenus cristallisés. Ce sont deux dérivés de
 l'acide propionique :

- 1' amino-2 phényl-2 propionhydrazide (I)
- 1' amino-2 p.chlorophényl-2 propionhydrazide (II)

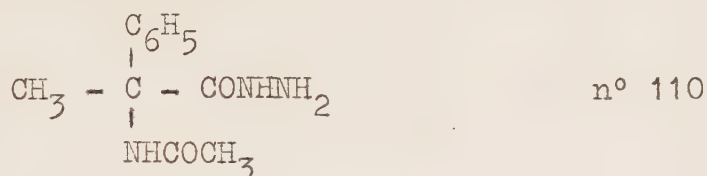


qui ont été caractérisés par les hydrazones imines qu'ils forment avec l'acétone :



2°) - Hydrazides et hydrazones des amino acides
N-acylés.

a) Acétamido-2 phényl-2 propionhydrazide



22,1 g d'acétamido-2 phényl-2 propionate de méthyle (0,1 M) sont dissous à chaud dans 40 ml d'éthanol absolu. La solution étant encore chaude, 30 g d'hydrate d'hydrazine 98 % (0,6 M) lui sont ajoutés et la réaction abandonnée 24 heures à la température du laboratoire. Le résidu, après évaporation sous vide, est huileux. Placé dans un dessiccateur sous vide et en présence d'anhydride phosphorique, il cristallise au bout de quelques heures.

Rendement = 20,8 g (95 %)

F = 138 - 140°

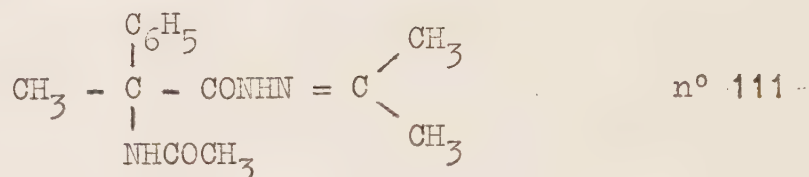
- F ester de départ = 135°

- F mélangé (ester + hydrazide)
= 125 - 128°

Une partie de cet hydrazide est recristallisé dans le mélange benzène-hexane.

- F produit pur = 141°

b) (acétamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropylidène-2 hydrazine.



Dans un erlen de 50 ml muni d'un agitateur magnétique, sont versés 20 ml d'acétone technique. Tout en agitant, 4,4 g (0,02 M) d'hydrazide brut obtenu précédemment, sont ajoutés. L'hydrazide passe en solution, l'acétone s'échauffe et au bout de quelques minutes, un abondant précipité cristallin se forme.

- Rendement = 5,1 g (98 %)

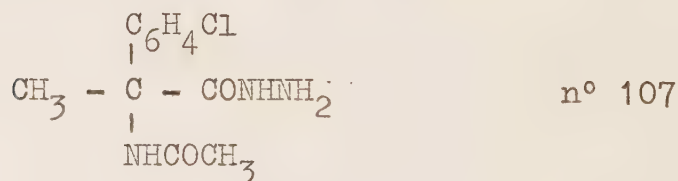
- F = 230°

Après recristallisation dans 125 ml d'alcool absolu :

- Poids obtenu = 4 g soit (77 %)

- F = 231°

c) Acétamido-2 (p.chlorophényl)-2 propionhydrazide



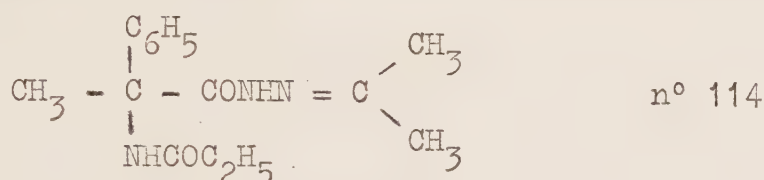
a été obtenu de la même manière que précédemment. Il cristallise mieux que son homologue phényl-2 (voir a)

- Rendement en produit brut = 98 %
- F = 172°

Après cristallisation dans le mélange alcool hexane :

- F = 176°

d) (propionamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropylidène-2 hydrazine.



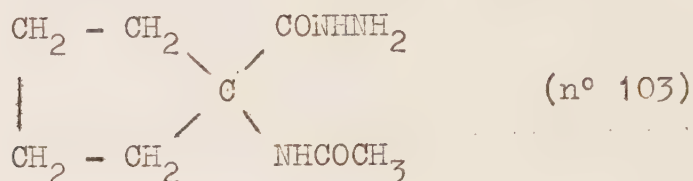
Cette hydrazone a été obtenue sans isoler l'hydrazide correspondant.

7,5 g de propionamido-2 phényl-2 propionate d'éthyle (0,03 M) et 9 g d'hydrate d'hydrazine (0,18 M) sont mélangés, comme dans le premier exemple, dans 10 ml d'alcool. Après 48 heures passées à température ambiante, la solution est évaporée sous vide. Le résidu huileux, épais, visqueux, ne cristallise pas, même après un long séchage sous vide et un long séjour au froid. Cette huile est alors traitée par de l'acétone ; immédiatement un abondant précipité cristallin se forme. De l'acétone bouillant est ajouté jusqu'à dissolution presque totale du solide formé. Par refroidissement, de jolies aiguilles se forment. Filtrées et essorées, il en est obtenu 4,35 g (61,5 %) F = 172°.

La solution mère concentrée à sec renferme encore 2,25 g d'un produit fondant entre 156 et 170°.

Une deuxième recristallisation du premier jet dans le mélange alcool-hexane (1 : 1) laisse le point de fusion inchangé.

c) Acétamido-1 cyclopentane carbonhydrazide



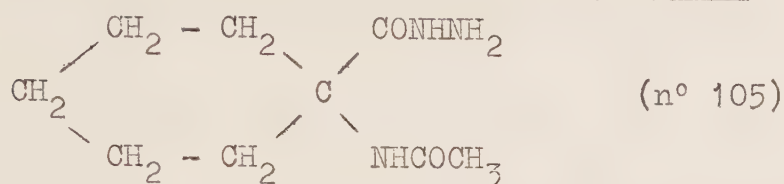
L'acétamido-1 cyclopentane carboxylate d'éthyle ne donne cet hydrazide qu'avec un très faible rendement, quand on opère dans les conditions habituelles qui nous ont permis l'obtention des deux hydrazides précédents (voir a et c).

L'amino-1 cyclopentane carboxylate de butyle est instable, le groupement butyle semble très labile dans cet ester. Nous avons donc pensé l'utiliser dans cette préparation qui ne donne d'ailleurs de bons rendements qu'à chaud.

Ainsi, 9,1 g d'acétamido-1 cyclopentane carboxylate de butyle (0,04 M), 12 g d'hydrate d'hydraziné (0,24 M) et 10 ml de méthanol sont refluxés pendant 5 heures. Le produit solide, obtenu après évaporation de la solution, fond à plus de 100°. Repris deux fois par du benzène, ensuite évaporé pour entraîner les traces d'humidité et de butanol, ce produit fond à 156 - 160°.

Recristallisation dans le mélange benzène-alcool :

Rendement = 4,3 g (58 %) F = 176°

f) Acétamido-1 cyclohexane carbonhydrazide

Cet hydrazide se forme encore plus difficilement que le précédent.

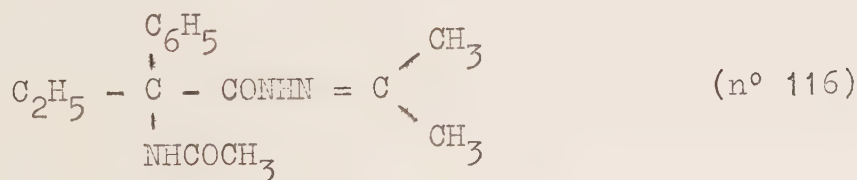
Ainsi 15,7 g d'acétamido-1 cyclohexane carboxylate de butyle et 39 g d'hydrate d'hydrazine sont chauffés à reflux pendant 5 heures avec 30 ml de méthanol. De la solution, abandonnée 48 heures à température ambiante, cristallise 13,1 g d'un produit qui s'avère être l'ester de départ. La solution renferme encore 1,5 g d'un produit blanc jaunâtre, isolé par évaporation de la phase liquide.

- F = 165 - 168°
- Rendement = 11 %

Après recristallisation dans le mélange alcool-benzène, F = 172°.

Un deuxième essai de préparation donne, après 24 heures de reflux, 2 g d'hydrazide brut à partir de 9 g d'ester.

- F = 166 - 168°
- Rendement = 26,5 %

g) (acétamido-2' phényl-2' butyryl)-1 isopropylidène-2 hydrazine.

L'hydrazide correspondant n'a pas pu être isolé.

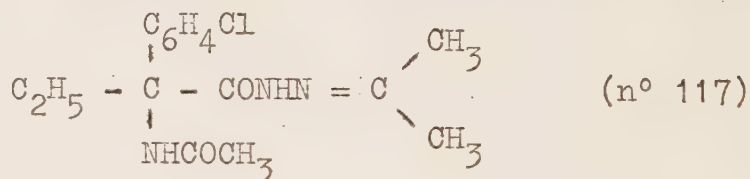
3,53 g d'acétamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle, 4,25 g d'hydrate d'hydrazine dans du méthanol, sont chauffés à reflux pendant 5 heures. L'évaporation sous vide donne un produit dont le point de fusion est inférieur à celui de l'ester de départ. Une partie de ce produit passe en solution dans l'eau. L'insoluble s'avère être de l'ester de départ. La solution aqueuse, évaporée, donne une huile impossible à cristalliser. Traitée par l'acétone, elle se transforme en un produit solide blanc.

- F = 214°

- Poids obtenu = 526 mg

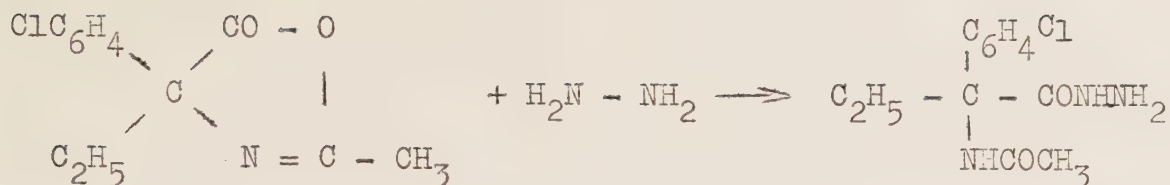
Après recristallisation dans le mélange alcool-hexane, F = 218°.

h) (acétamido-2'(p.chlorophényl)-2' butyryl)-1 isopropylidène-2 hydrazine.



Cette hydrazone a été obtenue par une voie différente de la technique généralement utilisée :

4,2 g de (p.chlorophényl)-4 éthyl-4 méthyl-2 oxazoline-2 one-5 sont placés dans un erlen. 1 g d'hydrazine est ajouté à l'azlactone. La réaction dégage beaucoup de chaleur : du benzène est ajouté au mélange pour que la température du milieu réactionnel ne monte pas de trop.



L'évaporation du benzène aboutit à un produit huileux, épais. Comme il ne cristallise pas, 10 ml d'acétone lui sont ajoutés et après un brusque échauffement, un produit cristallin se forme. De l'alcool bouillant est ajouté à l'acétone pour dissoudre l'hydrazone formée. Dans la solution, de gros cristaux se forment à température ambiante.

- Rendement = 3,45 g (63 %)

- F = 198 - 200°

Le produit est recristallisé une nouvelle fois dans l'alcool absolu.

- F = 202°

V- PRODUITS SYNTHETISES

Les produits figurent dans les tableaux IX et IX bis sont tous nouveaux.

Tableau IX

- n° 102 : amino-1 cyclopentane carbonhydrazide
- 103 : acétamino-1 cyclopentane carbonhydrazide
- 104 : amino-1 cyclohexane carbonhydrazide
- 105 : acétamido-1 cyclohexane carbonhydrazide
- 106 : acétamido-2 phényl-2 propionhydrazide
- 107 : acétamido-2 p.chlorophényl-2 propionhydrazide
- 108 : amino-2 phényl-2 butyrhydrazide
- 109 : amino-2 p.chlorophényl-2 butyrhydrazide

Tableau X

- n° 110 : (acétamido-1' cyclopentane carboxyl)-1 isopropilydène-2 hydrazine
- 111 : (acétamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropilydène-2 hydrazine
- 112 : (acétamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isobutylidène-2 hydrazine
- 113 : (propionamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropilydène-2 hydrazine
- 114 : (acétamido-2' p.chlorophényl-2' propionyl)-1 isopropylidène-2 hydrazine
- 115 : (acétamido-2 p.chlorophényl-2' propionyl)-1 cyclopentylidène-2 hydrazine
- 116 : (acétamido-2' phényl-2' butyryl)-1 isopropylidène-2 hydrazine
- 117 : (acétamido-2' p.chlorophényl-2' butyryl)-1 isopropylidène-2 hydrazine.

- TABLEAU IX - HYDRAZIDES : $R - \overset{R'}{\underset{NHR''}{\underset{|}{C}}} - CONHNH_2$

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R%	Analyses Calc% Tr. %	Solvant Recrist.	Bibli.
102	$\begin{array}{c} CH_2 - CH_2 - \\ \quad \quad \quad \\ CH_2 \quad \quad \quad CH_2 \end{array}$	-	H	$C_6H_{13}N_3O$	143	82-83°	76	C 50,35 50,30 H 9,10 9,08 N 29,37 29,29	Bz.-Hex.	CN
103	$\begin{array}{c} CH_2 - CH_2 - \\ \quad \quad \quad \\ CH_2 \quad \quad \quad CH_2 \end{array}$	-	COCH ₃	$C_8H_{15}N_3O_2$	185	176°	58	C 51,89 52,14 H 8,11 8,18 N 22,70 22,67	Eth.-Bz.	CN
104	$\begin{array}{c} CH_2 - CH_2 - \\ \diagdown \quad \diagup \\ CH_2 \quad \quad CH_2 \end{array}$	-	H	$C_7H_{15}N_3O$	157	87-90°	75	C 53,50 53,47 H 9,55 9,57 N 26,75 26,23	Bz.-Hex.	CN
105	$\begin{array}{c} CH_2 - CH_2 - \\ \diagdown \quad \diagup \\ CH_2 \quad \quad CH_2 \end{array}$	-	COCH ₃	$C_9H_{17}N_3O_2$	199	165-168°	26	C 54,27 54,36 H 8,54 8,52 N 21,11 21,14	Eth.-Bz.	CN
106	CH ₃	C ₆ H ₅	COCH ₃	$C_{11}H_{15}N_3O_2$	221	141°	88	C 59,73 59,66 H 6,79 6,79 N 19,00 18,86	Bz.-Hex.	CN
107	CH ₃		COCH ₃	$C_{11}H_{14}ClN_3O_2$	255,5	176°	86	C 51,66 51,74 H 5,48 5,49 N 16,44 16,42	Bz.-Hex.	CN
108	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	$C_{10}H_{15}N_3O$	193	80°	47	C 62,18 62,03 H 7,77 7,83 N 21,76 21,59	Bz.-Hex.	CN
109	C ₂ H ₅		H	$C_{10}H_{14}ClN_3O$	227,5	78°	82	C 52,70 52,60 H 6,33 6,30 N 18,55 18,77	Bz.-Hex.	CN

R' :
R - C - CONHN = R''
NHCOR"

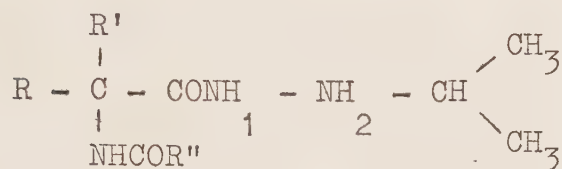
- TABLEAU IX Bis - HYDRAZONES DES ACIDES N-ACYLES : R - C - CONHN = R''
NHCOR"

N°	R	R'	R''	R'''	Formule brute	P.M.	F	R %	Analyse Calc% Tr. %	Solv Recr.	Bib
110	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	225	162°	64,5	C 58,67 H 8,44 N 18,28	58,27 8,55 18,03	Ac. CN
111	CH_3	C_6H_5	CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	261	231°	77	C 64,47 H 7,28 N 16,09	63,18 7,10 16,17	Eth. CN
112	CH_3	C_6H_5	CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	275	215°	73	C 65,45 H 7,64 N 15,27	65,33 7,63 15,23	Eth. CN
113	CH_3	C_6H_5	C_2H_5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	275	172°	53	C 65,45 H 7,64 N 15,27	65,67 7,72 15,38	Ac. CN
114	CH_3		CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$	295,5	202°	66	C 56,85 H 6,09 N 14,21	56,74 5,93 14,31	Eth. CN
115	CH_3		CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$	321,5	204°	69	C 59,72 H 6,22 N 13,06	59,61 6,20 13,16	Eth. Hex. CN
116	C_2H_5	C_6H_5	CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	275	218°		C 56,85 H 7,64 N 15,27	56,74 7,55 15,23	Eth. Ac. CN
117	C_2H_5		CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$	309,5	202°	63	C 58,16 H 6,46 N 13,57	58,29 6,56 13,57	Eth. CN

Ac = Acétone - Eth. = Ethanol absolu - Hex. = Hexane

X -- HYDRAZINES DISUBSTITUEES en 1 et 2

=====



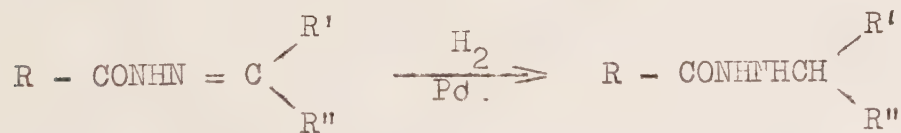
I - BIBLIOGRAPHIE

Parmi les procédés de préparation de tels produits, nous distinguerons : les méthodes de réduction des hydrazones correspondantes, l'action de l'isopropylhydrazine sur les esters, la condensation du bromure d'isopropyle avec les hydrazides.

a) Réduction des hydrazones : Les méthodes les plus classiques de préparation des hydrazines sont des méthodes de réduction des hydrazones correspondantes par l'hydrogène, en présence de catalyseurs.

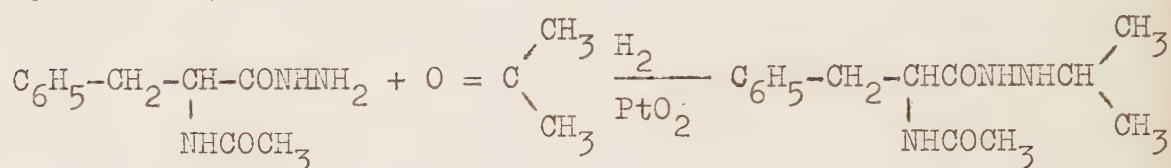
L'hydrogénation à pression ordinaire utilise, comme catalyseurs, le platine Adams ou le charbon palladié et comme solvants, du méthanol, de l'éthanol absolu, ou de l'acide acétique glacial (2).

La réduction en présence de charbon palladié doit être contrôlée avec soins : l'hydrazine formée peut être coupée à son tour suivant le schéma :

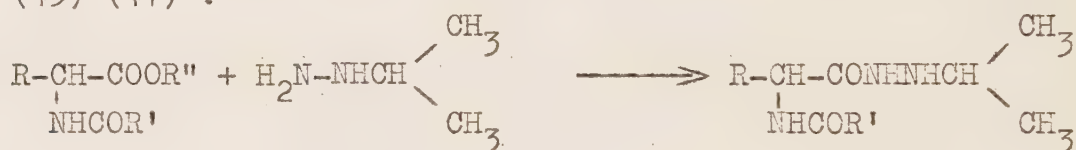


Le platine (49), le Nickel Ranay (82) dans l'eau, l'éthanol ou l'acide acétique, sont utilisés pour hydrogéner sous pression.

Ces hydrazines peuvent s'obtenir également par hydrogénation du mélange constitué par un hydrazide et une cétone, dans de l'eau, en présence d'oxyde de platine. Ainsi a été obtenu 1'(acétamido-2' phényl-3' propionyl)-1 isopropyl-2 hydrazine (43) :



b) Action de l'isopropylhydrazine sur les esters : L'action de l'isopropylhydrazine sur certains esters d'acides N acylés, peut aboutir à la formation de ces composés (43) (47) :



c) Condensation du bromure d'isopropyle avec les hydrazides : Le bromure d'isopropyle réagit sur les hydrazides d'acides (82) suivant le schéma tracé ci-dessous :



II - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

Les hydrazines R - $\underset{\text{NHCOR}'}{\underset{|}{\overset{\text{R}'}{\text{C}}}} - \text{CONHNHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ que nous avons

synthétisées, l'ont toutes été par hydrogénation des hydrazones correspondantes, à pression et à température ambiantes, en présence de platine Adams comme catalyseur et dans des solvants tels que :

- l'acide acétique,
- le méthanol,
- le méthanol additionné d'acide chlorhydrique RP à raison d'une mole par mole d'hydrazone à réduire.

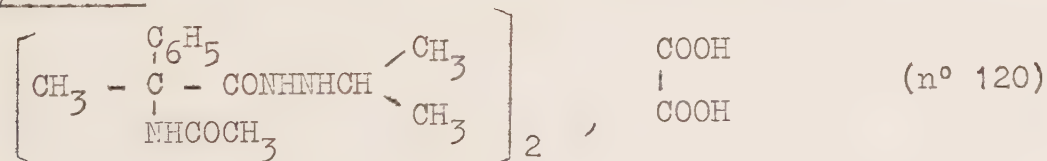
Après avoir filtré le catalyseur, évaporé le solvant, traité le résidu obtenu par de l'eau bicarbonatée, l'hydrazine libre est extraite à l'éther. Elle ne cristallise pas, mais il est possible de la transformer soit en chlorhydrate, soit en oxalate.

Pour obtenir le chlorhydrate, il suffit de faire passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans une solution de base libre ^{dans} l'éther.

L'oxalate s'obtient en mélangeant une solution d'acide oxalique dans l'acétone à une solution d'hydrazine dans le même solvant. La cristallisation est généralement lente et l'oxalate difficile à purifier; c'est pour cela qu'il est préférable de préparer le chlorhydrate lorsque ce dernier n'est pas trop hygroscopique.

III - EXEMPLE DE PREPARATION PAR REDUCTION

Oxalate de 1'(acétamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropyl-2 hydrazine.



3,96 g (0,0152 M) d'(acétamido-2' phényl-2' propionyl)-1 iso-

propylidène-2 hydrazine sont dissous dans 100 ml d'acide acétique glacial. La solution est versée dans une fiole contenant 54 mg de platine Adams préparé selon la méthode décrite dans le "Practical Organic Chemistry" VOGEL (page 470). Schéma de la fiole :



- La tubulure (1) de la fiole est mise en communication avec une enceinte contenant de l'hydrogène dont on peut déterminer le volume, et identique au montage décrit dans le manuel cité plus haut (pages 471 et 472).

La fiole est fixée sur un dispositif d'agitation. Sans agiter, nous faisons passer un courant d'hydrogène dans la fiole pour chasser tout l'air qu'elle contient. Puis le robinet de

la tubulure est fermé et le système d'agitation mis en mouvement. L'absorption d'hydrogène, très rapide au début, ralentit lorsque le volume théorique à absorber est presque atteint, et devient très lente lorsqu'il est dépassé.

Temps en minutes	Volume absorbé	Observations
0	0	
5	25	
12	100	
25	210	
30	260	
39	325	
43	350	
46	<u>365</u>	Volume théorique à absorber.
51	375	
56	385	
61	390	
71	<u>395</u>	Arrêt.

Le catalyseur est récupéré par filtration, puis l'acide acétique chassé sous vide. Le résidu obtenu, huileux, de couleur verte, est traité par 50 ml d'eau bicarbonatée. La base ainsi libérée de toutes traces d'acide acétique est extraite à l'éther qui donne, après évaporation, 2,35 g d'une huile visqueuse qui ne cristallise pas :

$$n_D^{30} = 1,515$$

Cette huile, dissoute dans 6 ml d'acétone, est versée dans une solution de 1,38 g d'acide oxalique bihydraté dans 10 ml d'acétone. Après une nuit passée à la chambre froide, un produit floconneux et blanc a précipité de l'acétone. Ce produit est difficile à essorer.

- Rendement en produit brut : 1,707 g (36 %)
- F = 140 - 150°

Dissous dans l'alcool absolu bouillant, il précipite, par refroidissement, de nouveau en flocons.

- Rendement en produit pur : 1,216 g (26 %)

Ce produit ne présente qu'une seule tache après chromatographie dans le mélange butanol-acide acétique-eau ($R_f = 0,87$).

Son point de fusion est peu net au banc KOFLER.

- F = 153°

Remarque : La préparation de ce produit, le premier que nous ayons obtenu dans cette série, est assez délicate. Plusieurs essais d'hydrogénation dans les solvants suivants : méthanol, éthanol, acétone, ont abouti à des échecs, l'hydrazone de départ étant récupérée inchangée. Par contre dans les alcools en présence d'acide chlorhydrique ou dans l'acide acétique, la réduction est très rapide. Ce type d'hydrazone est donc relativement stable pour qu'il soit nécessaire d'activer le catalyseur.

IV - OBSERVATIONS SUR LA METHODE PAR REDUCTION

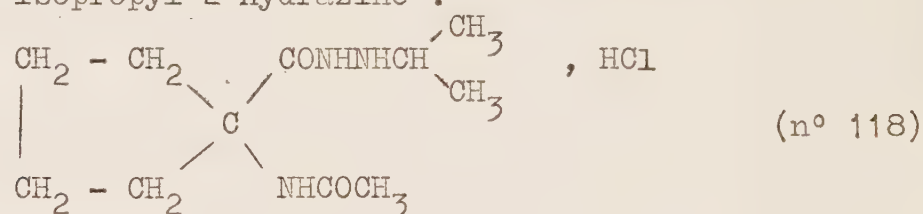
La vitesse d'absorption de l'hydrogène dépend de la nature du solvant.

Dans l'acide acétique, elle est très convenable.

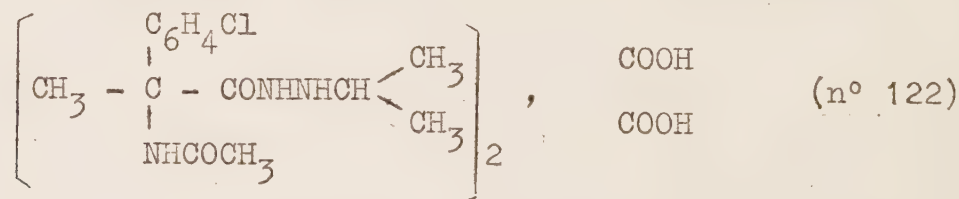
Dans l'alcool absolu, ou le méthanol RP, elle est lente et quelquefois nulle.

Elle devient extrêmement rapide lorsque de l'acide chlorhydrique RP est ajouté à l'alcool, en proportion juste nécessaire pour former le chlorhydrate de l'hydrazine.

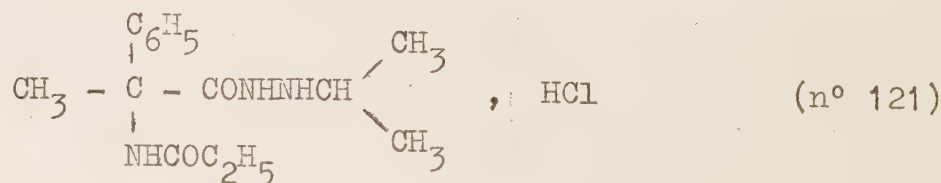
Ainsi ont été préparées les chlorhydrates de l'hydrazine citée en exemple et de l'(acétamido-1' cyclopentane carboxy)-1 isopropyl-2 hydrazine :



Le méthanol convient cependant fort bien à la préparation de l'(acétamido-2'(p.chlorophényl)-2' propionyl)-1 isopropyl-2 hydrazine, isolée sous forme d'oxalate



Le chlorhydrate du (propionamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropyl-2 hydrazine :



a été précipité par passage d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution étherée de la base libre. Cette base a été préparée dans le mélange alcool absolu-acide acétique.

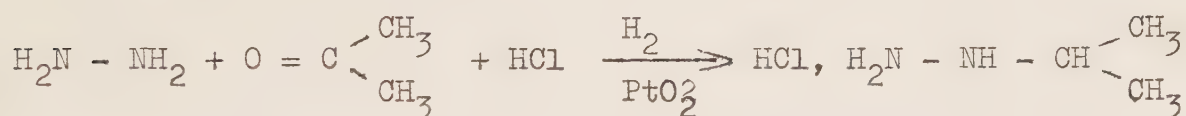
V - REACTIONS SPECIALES

Nous avons essayé d'obtenir 1'(acétamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropyl-2 hydrazine par d'autres méthodes moins décrites dans la littérature.

1) Action de 1'isopropylhydrazine sur 1'acétamido-2 phényl-2 propionate d'éthyle.

a) Préparation du chlorhydrate d'isopropyl hydrazine (58)

Ce produit se forme par passage d'un courant d'hydrogène dans une solution aqueuse d'hydrate d'hydrazine, d'acétone, d'acide chlorhydrique, en quantité équimoléculaire et en présence de platine Adams. La réaction s'écrit schématiquement :

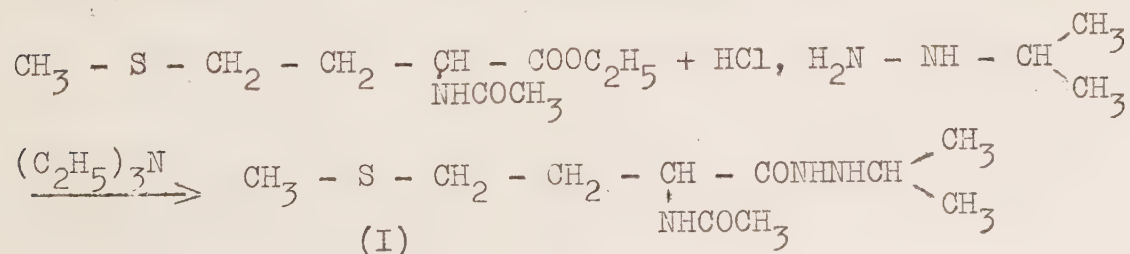


Le chlorhydrate d'isopropylhydrazine cristallise bien dans le mélange éthanol hexane.

F = 116°

Littérature (58) : 114°

b) La (N acétyl méthionyl)-1 isopropyl-2 hydrazine (I) est obtenue, suivant le brevet allemand Ger 1.089.390 (11) en chauffant à reflux l'ester éthylique de la N acétyl méthionine, du chlorhydrate d'isopropyl hydrazine en présence de triéthyl amine, dans 100 ml d'alcool absolu pendant 12 à 14 heures.



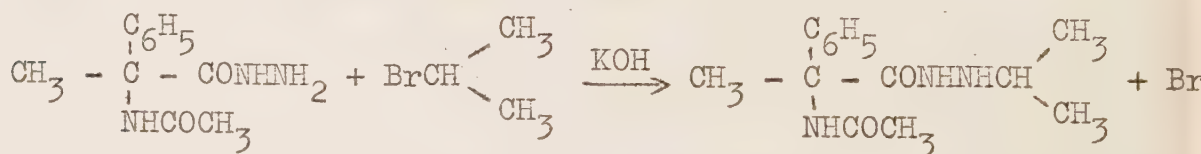
Nous avons essayé d'étendre cette réaction à la préparation de nos hydrazines. Cette entreprise a échoué. Plusieurs essais effectués sur l'acétamido-2 phényl-2 propionate d'éthyle en changeant divers facteurs de la réaction, que ce soit les quantités de réactifs mis en oeuvre, le temps du reflux, la température, en utilisant comme solvant des alcools de points d'ébullition supérieurs à celui de l'éthanol, ont abouti à des échecs.

Dans tous les cas, nous obtenons l'ester N-acylé de départ. Ce qui a l'air d'indiquer que les esters N-acylés α disubstitués sont très stables, d'ailleurs l'hydrazine elle-même réagit difficilement sur eux.

2) Condensation du bromure d'isopropyle sur l'acétamido-2 phényl-2 propionhydrazide.

2,21 g (0,01 M) d'acétamido-2 phényl-2 propionhydrazide dans 35 ml d'isopropanol sont mélangés avec 1,317 g (0,0105 M) de bromure d'isopropyle fraîchement distillé et une solution de 0,589 g de potasse (0,01 M) dans 0,6 ml d'éthanol et 0,8 ml d'eau.

Le mélange est chauffé 4 heures à reflux dans un ballon de 100 ml. Au cours du chauffage, un précipité cristallin se dépose sur les parois du ballon. Filtré, il s'avère être du bromure de potassium formé au cours de la réaction.



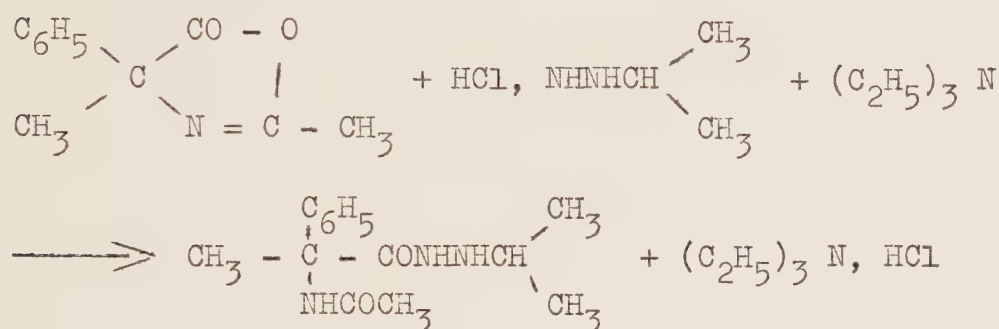
Après évaporation sous vide, le résidu huileux est repris par 20 ml d'acétone. De la solution obtenue cristallisent 552 mg d'un produit blanc, isolé par filtration et qui fond à 230° : l'hydrazide non transformé au cours de la réaction est éliminé sous forme d'hydrazone. L'acétone est évaporé sous vide, le résidu huileux, redissous dans 4 ml du même solvant,

est versé dans 5 ml d'acétone contenant 0,775 g d'acide oxalique bihydraté. Aussitôt un précipité floconneux se forme :

- Poids du précipité : 1 g
- F = 140 - 148°

Après recristallisation dans l'alcool absolu, ce produit n'abaisse pas le point de fusion de l'oxalate de 1'(acétamido-2' phényl-2' propionyl)-1 isopropyl-2 hydrazine.

3) Action de l'isopropylhydrazine sur la Diméthyl-2,4 oxazolin-2 one-5.



1,89 g d'azlactone (0,01 M) dans 20 ml de benzène, 2,8 ml de triéthyl amine (0,02 M) et 1,68 g de chlorhydrate d'isopropylhydrazine (0,015 M), sont mélangés dans 20 ml de benzène puis chauffés à reflux pendant 1 h 30. Après refroidissement, la solution est filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu huileux et jaune est dissous dans 10 ml d'acétone et additionné à 630 mg (0,5 M) d'acide oxalique bihydraté dans 5 ml d'acétone. L'oxalate précipite en flocons blancs.

Après recristallisation dans l'alcool absolu :

- Rendement = 450 mg (15 %)
- F = 151°

Mélangé avec l'oxalate préparé par réduction :

- F = 152°

Ce mode de préparation ne semble pas avoir été décrit dans la littérature.



TABLEAU X - HYDRAZINES : R - C - CONHNHCH - CH₃

N°	R	R'	R''	Isolé sous forme de	FORMULE brute	P.M.	F	R%	Analyse Calc% Tr. %	Solv. recri
118	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$	CH ₃	Chlorhydrate	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ .HCl	263,5	210°	22	C 50,10 50,08 H 8,35 8,21 N 15,94 15,90	Eth. Hex.
119	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Chlorhydrate	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ .HCl	299,5	167-171°		C 56,09 55,42 H 7,34 7,31 N 14,03 14,04	Prop Hex.
120	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Oxalate	(C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂) ₂ COOH COOH	616	154°	26	C 58,44 58,04 H 7,14 7,15 N 13,64 13,47	Eth.
121	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Chlorhydrate	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ .HCl	313,5	183-186°	33	C 57,42 57,21 H 7,66 7,72 N 13,40 13,45	Eth. Hex.
122	CH ₃		CH ₃	Oxalate	C ₃₀ H ₄₂ Cl ₂ N ₆ O ₈	635	170°	59	C 52,48 52,35 H 6,13 6,28 N 12,26 12,35	Eth. Ac.

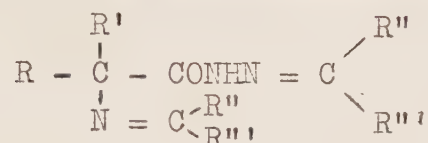
Eth. = Ethanol absolu.

Hex. = Hexane

Prop. = Propanol

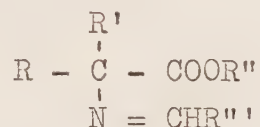
Ac. = Acétone

XI - HYDRAZONE - IMINES



I - BIBLIOGRAPHIE

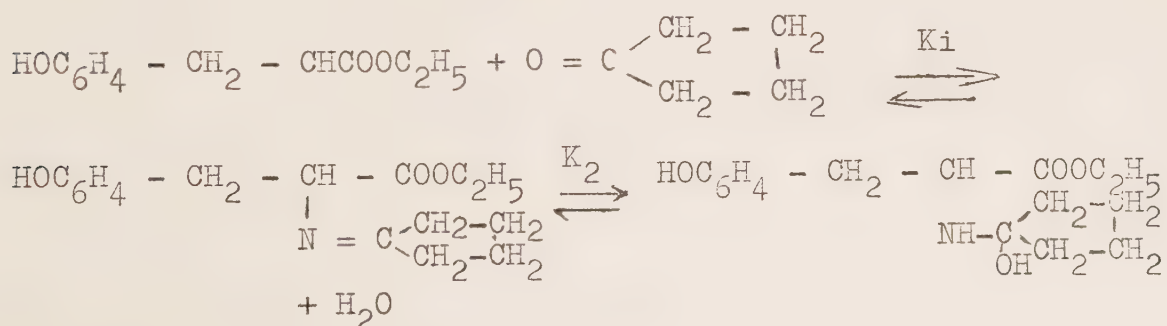
L'action des cétones sur la fonction amine des acides aminés ne semble pas avoir été autant étudiée que celle des aldéhydes qui donnent, avec les esters de ces acides, des imines du type (87) :



Récemment BERGEL et ses collaborateurs (3) se sont aperçus que le pouvoir rotatoire des esters d'acides optiquement actifs comme l'alanine, la phénylalanine, la tyrosine, variait en présence d'acétone, de méthyl éthyl cétone, diéthyl cétone, cyclopentanone et cyclohexanone.

Cette constatation, ajoutée au fait que l'ester éthylique de la tyrosine donne, avec la cyclopentanone, un produit cristallin présentant une bande d'absorption à 1.650 cm^{-1} , caractéristique de la liaison $\text{C} = \text{N}$ -, a fait penser à BERGEL que les cétones réagissent sur les esters d'acides aminés pour donner des imines.

L'ester éthylique de la N-cyclopentylidène tyrosine se formerait de la façon suivante :

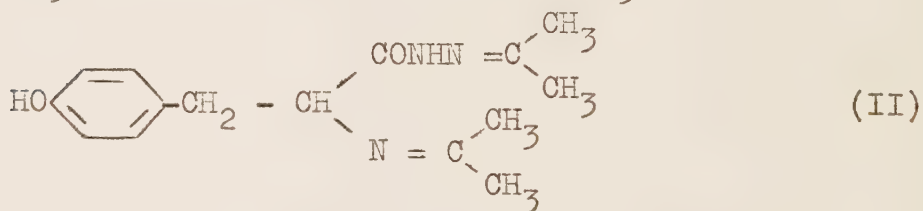
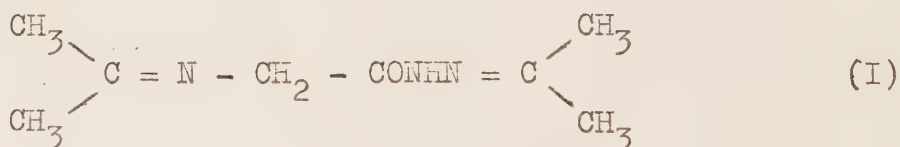


Seul composé cristallin de ce type obtenu par BERGEL et ses collaborateurs (3) qui expliquent sa formation par le fait que la vitesse de réaction K_2 est supérieure à K_1 , sa stabilité par la théorie des tensions. Aussi, si la formation de ce composé est moins facile qu'un dérivé analogue de la cyclohexanone, par exemple, il est plus stable, le cycle en C_5 étant plus "tendu" que celui en C_6 .

Les auteurs cités plus haut affirment, qu'à leur connaissance, aucun autre exemple de condensation entre cétones et dérivés d'acides aminés n'a été mentionné.

Cependant CURTIUS avait préparé bien avant cela deux composés analogues :

- la (N-isopropylidène glycy)-1 isopropylidène-2 hydrazine (I) (25)
- la (N-isopropylidène tyrosyl)-1 isopropylidène-2 hydrazine (II) (26).



par action de l'acétone sur les hydrazides correspondants.

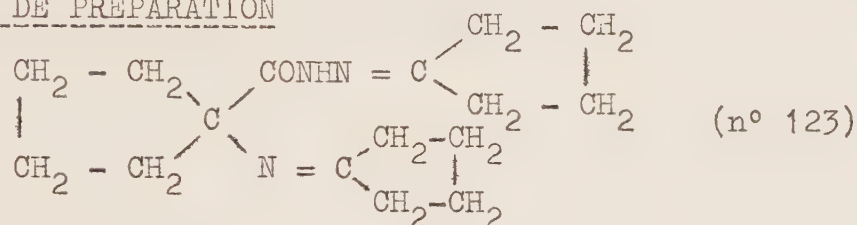
Il ne semble pas que l'action des cétones sur les hydrazides des acides aminés ait été généralisée. C'est pourquoi nous nous sommes efforcé d'étendre cette réaction à d'autres hydrazides et d'autres cétones.

II - MODE OPERATOIRE GENERAL UTILISE

La cyclopentanone étant la seule cétone donnant, avec tous les hydrazides que nous avons préparé, des composés bien définis, nous ne mentionnerons ici que la méthode générale de préparation des "hydrazones-amines" de la cyclopentanone.

- 0,01 mole d'hydrazide et 10 à 20 ml de cyclopentanone sont chauffés une heure à reflux. L'évaporation de la cétone donne 90 à 100 % d'un produit cristallin brunâtre, recristallisé ensuite dans de l'hexane.

III - EXEMPLE DE PREPARATION



(N-cyclopentylidène)-1'cyclopentanecarboxyl -1
cyclopentylidène-2 hydrazine.

- 3,5 g d'amino-1 cyclopentane carbonhydrazide sont chauffés à reflux dans 25 ml de cyclopentanone pendant une heure. Le résidu huileux obtenu après évaporation de la cétone sous vide cristallise par refroidissement :

- Rendement : 5,8 g (86 %)
- F = 110 - 118°

Après recristallisation dans l'hexane, sous forme de gros cristaux :

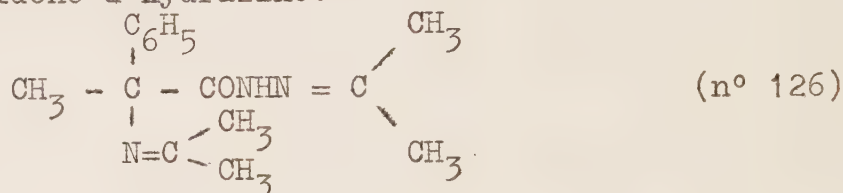
- Rendement : 3,55 g (52,5 %)
- F = 120°

Une deuxième recristallisation dans l'hexane laisse inchangé le point de fusion.

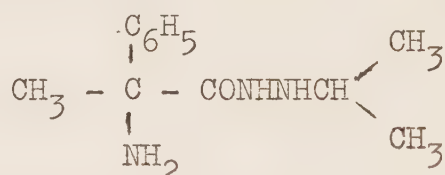
IV - REMARQUES

1) La cyclopentanone agit également sur les hydrazides à froid, mais lentement : en laissant en contact pendant 24 heures l'hydrazide de l'acide amino-1 cyclohexane carboxylique avec de la cyclopentanone, quelques cristaux d'un produit F = 110°, identique à celui de l'hydrazone imine brute (n° 124) obtenue par traitement à chaud, ont été obtenus.

2) La (N isopropylidène)-2' phényl-2' propionyl) -1 isopropylidène-2 hydrazine.



a été la première hydrazone imine que nous ayons synthétisée. Elle a été obtenue de façon fortuite, par action de l'acétone sur une solution aqueuse de l'hydrazide correspondant. Notre but était alors de préparer l'hydrazine :

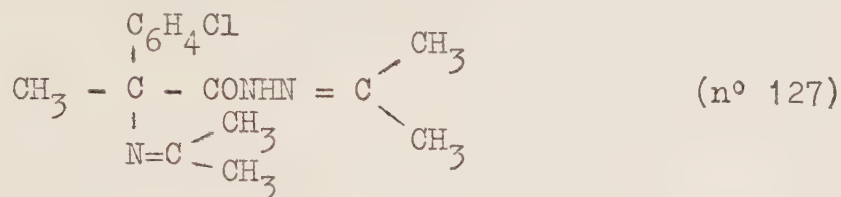


par action de l'acétone sur l'hydrazide, puis réduction de la double liaison de l'hydrazone formée. Dans la littérature, de tels composés sont préparés par blocage intermédiaire de la fonction amine. Les résultats de l'analyse élémentaire nous ont fait penser que le produit cristallin obtenu ne résultait pas de la condensation d'une seule mole d'acétone sur l'hydrazide, mais de deux moles.

La réaction de l'acétone sur l'hydrazide en solution aqueuse dépend :

- de la concentration en acétone,
- du pH de la solution aqueuse : à température ambiante, un pH légèrement basique favorise la réaction, tandis qu'à chaud il faut se maintenir à la neutralité.

3) Cette réaction a été améliorée lors de la préparation de la (N isopropylidène)-2' p.chlorophényl-2' propionyl)-1 isopropylidène-2 hydrazine :



2,86 g du chlorhydrate de l'hydrazine correspondant sont chauffés une heure au reflux de 10 ml d'acétone R.P., en présence de 3,18 g d'acétate de sodium fondu. L'acétone évaporé, le résidu solide est lavé à l'éther qui est ensuite filtré puis distillé. L'hydrazone imine brute fond à 125°. Recristallisation en aiguilles dans l'hexane.

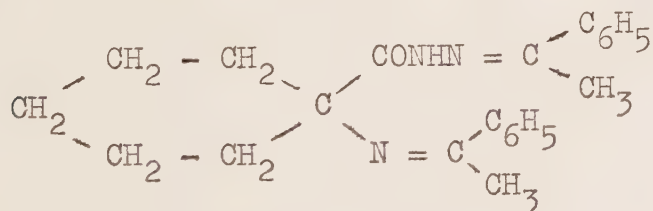
- Rendement : 1,2 g (41 %)

- F = 129°

4) L'acétone donne avec les hydrazides des acides amino-1 cyclohexane carboxylique et amino-2 phényl-2 butyrique des produits visqueux, huileux, impossibles à cristalliser.

5) La cyclohexanone agissant dans les mêmes conditions que la cyclopentanone sur l'hydrazide de l'acide amino-1 cyclohexane carboxylique donne, après deux recristallisations dans l'hexane, un produit (n° 125) dont le point de fusion est peu net (110-114°), et dont l'analyse élémentaire correspond assez médiocrement à celle de l'hydrazone imine cherchée.

6) La propiophénone, avec le même hydrazide, donne un produit dont l'analyse ne correspond pas du tout à la formule suivante :



V - PRODUITS SYNTHETISES

Les "hydrazones-imines" décrites dans le tableau XI sont toutes nouvelles. Les rendements sont exprimés en % de produits purs (recristallisé une fois) par rapport aux hydrazides des amino-acides.

Liste des produits nouveaux

- n° 123 : ((N cyclopentylidène)-1' cyclopentane carboxyl)-1
cyclopentylidène-2 hydrazine.
- 124 : ((N cyclopentylidène)-1' cyclohexane carboxyl)-1
cyclopentylidène-2 hydrazine.
- 125 : ((N cyclohexylidène)-1' cyclohexane carboxyl)-1
cyclohexylidène-2 hydrazine.
- 126 : ((N isopropylidène)-2' phényl-2' propionyl)-1
isopropylidène-2 hydrazine.
- 127 : ((N isopropylidène)-2' p.chlorophényl-2' propionyl)-1
isopropylidène-2 hydrazine.
- 128 : ((N cyclopentylidène)-2' phényl-2' propionyl)-1
cyclopentylidène-2 hydrazine.
- 129 : ((N cyclopentylidène)-2' phényl-2' butyryl)-1
cyclopentylidène-2 hydrazine.
- 130 : ((N cyclopentylidène)-2' p.chlorophényl-2' butyryl)-1
cyclopentylidène-2 hydrazine.
- 131 : ((N cyclohexylidène)-2' p.chlorophényl-2' butyryl)-1
cyclohexylidène-2 hydrazine.



TABLEAU XI - HYDRAZONE IMINES :

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R %	Analyse Calc% Tr. %	Solv. Recris	Bib.
123	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$	275	120°	55,5	C 69,82 70,08 H 9,09 9,08 N 15,27 15,11	Hex.	CN
124	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$	289	120°	67	C 70,59 70,59 H 9,34 9,21 N 14,53 14,57	Ac.	CN
125	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$	317	110/4°	34,5	C 71,92 71,30 H 9,78 9,45 N 13,25 13,01	Hex.	CN
126	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$	259	120°	39	C 69,49 69,56 H 8,20 8,31 N 16,22 16,30	Hex.	CN
127	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$	293,5	129°	41	C 61,33 61,41 H 6,81 6,84 N 13,50 13,53	Hex.	CN

Hex. = Hexane
Ac. = Acétone
Eth. = Ethanol absolu



TABLEAU XI - (suite)

N°	R	R'	R''	Formule brute	P.M.	F	R %	Analyses Calc% Tr. %	Solv. Recr.	Bib.
128	CH ₃	C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O	311	151°	58	C 73,31 73,27 H 8,03 7,99 N 13,50 13,53	Eth. Hex.	CN
129	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O	325	121°	67	C 73,85 73,68 H 8,31 8,42 N 12,92 12,98	Hex.	CN
130	C ₂ H ₅		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₃ O	359,5	140°	72	C 66,76 66,95 H 7,23 7,42 N 11,68 11,75	Hex.	CN
131	C ₂ H ₅		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	C ₂₂ H ₃₀ ClN ₃ O	387,5	136°	44	C 68,16 67,91 H 7,74 7,82 N 10,84 11,05	Hex.	CN

REMARQUES GÉNÉRALES

Les esters des acides aminés N-acylés possédant une activité physiologique intéressante, il était logique d'essayer de préparer les uréides de ces acides (I), afin d'améliorer cette activité .



Nous ne sommes pas parvenus à réaliser la synthèse de tels produits. Il semble que cet échec soit dû à un encombrement stérique important de la fonction acide. Ce fait expliquerait également la difficulté avec laquelle se forment les hydrazides de tels acides α trisubstitués, alors que la synthèse des hydrazides des acides α disubstitués est très aisée, d'après les données de la littérature.

Trois méthodes classiques de préparation des uréides ont été essayées :

- action des chlorures d'acide sur l'urée,
- action des anhydrides sur l'urée,
- action des esters sur l'urée en présence d'éthylate de sodium.

1°) Action des chlorures sur l'urée.

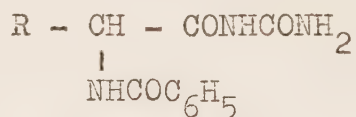


La préparation des chlorures d'acides aminés, sous forme de chlorhydrates ou de dérivés acylés, est connue depuis fort longtemps. Ils s'obtiennent par action du chlorure de thionyle ou du pentachlorure de phosphore, dans des solvants comme le benzène, le tétrachlorure de carbone ou le chlorure d'acétyle (35 - 55 - 62 - 86) (pour ne citer que les références les plus récentes).

UPHAM et DERMER (86) ont ainsi préparé, sans les isoler, les chlorures d' α amino acides α disubstitués de formules générales :



Ces auteurs ont synthétisé très facilement les amides correspondants par action de l'ammoniaque, mais n'ont jamais pu obtenir d'uréides en faisant agir l'urée sur ces chlorures. Il ne semble pas que des uréides de ce type aient été obtenus par d'autres auteurs, alors que récemment, un brevet français (60) décrit la préparation d'uréides d'acides α aminés N benzoylés de formule générale :



Nous avons essayé de préparer les chlorures dérivant des acides aminés N-acylés par action, soit du pentachlorure de phosphore, soit du chlorure de thionyle. Ce dernier réagit très vigoureusement sur ces acides.

Des produits de points de fusion indéfinissables mais très nettement inférieurs à ceux des acides aminés ont été obtenus. L'action de l'urée sur ces derniers conduit à des substances gommeuses, brunes, impossibles à cristalliser. Il est à noter que l'action de l'ammoniaque sur ces produits n'aboutit pas à la formation des amides attendus.

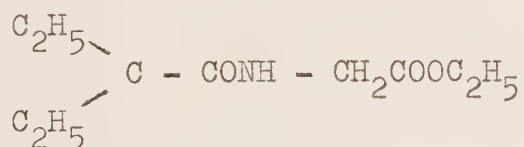
2°) Action des anhydrides sur l'urée.

Les anhydrides, en présence de catalyseurs, réagissent sur l'urée (80).

Nous avons essayé d'étendre cette réaction aux azlactones en les traitant par de l'urée en présence de traces d'acide sulfurique. Là aussi, les produits obtenus sont gommeux, impossibles à cristalliser.

3°) Action des esters sur l'urée.

L'urée agit sur les esters en présence d'éthylate de sodium. Ainsi GRANGER et COLL (40) ont préparé la (Diéthyl acétamido)-2 acétyl urée :



Cette réaction appliquée aux esters que nous avons préparés n'a rien donné.

CHAPITRE TROISIEME

=====

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

=====

I N T R O D U C T I O N

Nous avons pour but de synthétiser des psychotropes à caractère soit sédatif, soit stimulant. La stimulation pouvant être provoquée par des inhibiteurs de la monoamine oxydase. Aussi des esters d' α uréido acides et des hydrazides et hydrazines d'acides aminés ont été préparés.

L'étude pharmacologique de nos produits a été réalisée par le Professeur A. CIER et ses collaborateurs dans les Laboratoires de pharmacie Chimique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie.

Cette étude a bien vite montré que ces hydrazides étaient totalement inactifs, in vivo, en tant qu'inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Les esters des α uréido acides ne possèdent, eux, qu'une très faible action neuro-sédative, peu intéressante, comparativement à celle des esters des acides N-acylés.

Par conséquent, ne sont donnés ici, que les résultats des essais pharmacologiques effectués dans la série des esters et des amides des acides aminés N-acylés.

II - TESTS UTILISES

La pharmacologie a mis au point un certain nombre de tests permettant l'étude de l'effet des tranquillisants sur l'activité d'animaux normaux ou dont le comportement a été modifié par d'autres substances à action nerveuse centrale.

En vue d'étudier leur activité neuro-sédative, les esters et amides des acides N-acylés ont été soumis à cinq de ces tests.

1°) Test d'action sur l'activité motrice spontanée. (5)

Cette étude a été réalisée chez le rat et la souris. Ces animaux sont placés dans une cage suspendue à un montant par un ressort. Les oscillations de la cage, provoquées par les mouvements des animaux, sont enregistrées sur un cylindre tournant, par l'intermédiaire d'un stylet fixé à la cage.

L'activité des animaux traités par la substance neuro-sédative est comparée à celle d'un lot témoin non traité.

Ce test apporte une première information intéressante lorsqu'il s'agit de comparer l'activité de produits appartenant à des séries chimiques voisines.

2°) Tests d'action sur les réflexes de la posture

a) - Essai à la tige tournante (53)

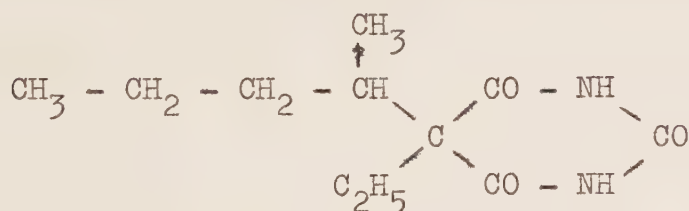
Des souris sont placées sur une tige de bois de

20 mm de diamètre, tournant à une vitesse constante. Les souris se maintiennent sur cette tige pendant un temps plus ou moins long, suivant l'effet exercé sur elles par les tranquillisants. La durée pendant laquelle elles gardent leur équilibre donne une indication sur l'intensité d'action de ces substances.

b) - Test de traction (20).

Cet essai consiste à suspendre des souris par les pattes antérieures. Il y a effet sédatif lorsque l'animal n'arrive pas à réaliser en cinq secondes, un rétablissement qui amène sur le fil l'une et parfois, les deux pattes postérieures.

3°) Potentialisation de l'activité hypnogène du nembutal
(6).



Les tranquillisants potentialisent les effets hypnogènes du nembutal; c'est à dire induisent le sommeil chez les animaux ayant reçu une dose de nembutal (20 mg/Kg), insuffisante pour provoquer ce sommeil. Le test est positif lorsque l'administration préalable (15 à 30 mn) du produit expérimenté, permet, à cette dose, un sommeil dont l'intensité et la durée sont fonctions de l'activité centrale du composé étudié.

4°) Inhibition du phénomène de STRAUB

Lorsque de la morphine est injectée à des souris, ces animaux voient leur comportement se modifier ainsi que leur aspect extérieur; par exemple, leur queue se redresse : ce phénomène s'appelle le "catatonus de la queue"; il est inhibé par certains composés tranquillisants.

Tous ces tests ont été effectués sur des lots importants d'animaux (rats et souris). Ils ont été comparés à l'action exercée par la chlorpromazine (largactyl). Dans le tableau des activités, quatre signes + représentent une activité de l'ordre de $1/5$ de celle du témoin. Les produits sont repérés par un chiffre romain dans ce tableau.

Les tests ont été effectués sur des doses de 100 mg/Kg.



TABLEAU des ACTIVITES

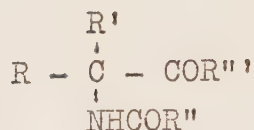
Formules développées		A	B	C	D	E
I	$\text{CH}_3-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{NHCOCH}_3}{\text{C}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	++	0	+	++	0
II	$\text{CH}_3-\overset{\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}}{\underset{\text{NHCOCH}_3}{\text{C}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	++	+	+	+++	0
III	$\text{C}_2\text{H}_5-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{NHCOCH}_3}{\text{C}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	++	++	+++	++++	0
IV	$\text{C}_2\text{H}_5-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{NHCOC}_2\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	++++	+++	+++	++++	+
V	$\text{C}_2\text{H}_5-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{NHCOC}_3\text{H}_7}{\text{C}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	++	0	+	+	0
VI	$\text{C}_2\text{H}_5-\overset{\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}}{\underset{\text{NHCOC}_2\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	+	0	0	+	0
VII	$\text{C}_3\text{H}_7-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{NHCOC}_2\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	+	0	+	++	0
VIII	$\text{C}_2\text{H}_5-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{NHCOCH}_3}{\text{C}}}-\text{CONH}_2$	+	+	++	++	0
IX	$\text{C}_2\text{H}_5-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{\text{NHCOC}_2\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{CONH}_2$	++	+	++	+++	0

A : Actographie (cages tramblantes) B : Tige tournante
 C : Test de traction D : Potentialisation Nembutal
 E : Inhibition, phénomène de Straub.

III - RELATIONS STRUCTURE - ACTIVITE

=====

Dans la série



Le propionamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (n° IV) s'est avéré être le plus actif des esters et amides des acides N-acylés préparés. Il serait utilisable dans le traitement d'affections relevant d'une atteinte du système nerveux central (hyperexcitabilité nerveuse, instabilité caractérielle, insomnie, etc...).

D'après les résultats figurant dans le tableau précédent, il semble que toute augmentation ou diminution de la condensation en carbone des radicaux R et R'' est néfaste à l'activité de ces dérivés. Ainsi, par exemple, l'isobutyramido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle (n° V) et le propionamido-2 phényl-2 valérate d'éthyle (n° VII) sont beaucoup moins actifs que le dérivé n° IV.

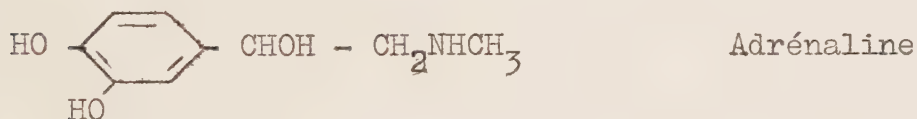
Contrairement à ce que nous pensions, l'introduction en para d'un chlore sur le noyau phényle, des dérivés du butyrate d'éthyle, fait décroître considérablement l'activité. Cette remarque a déjà été faite pour des composés de structure voisine (voir page 21) : le p.chlorophényl-2 diéthyl-2,2 acétamide est moins actif que son dérivé non chloré.

Le remplacement de la fonction ester par la fonction amide ne semble pas favorable : ces amides sont moins actifs et ont surtout une action plus fugace que les esters. L'étude systématique du rôle joué par la fonction ester n'a pas pu être faite : nous n'avons synthétisé pratiquement que des esters éthyliques. Ces produits sont très peu toxiques.

Remarque :

Le DL propionamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle est neurosédatif. Une question se pose : est-ce la forme D ou la forme L, ou les deux, qui sont responsables de cette sédation?

Les différences d'activité entre deux formes optiques sont souvent très grandes. Par exemple, la L adrénaline est 15 fois plus active que son isomère D.



Aussi il aurait été intéressant de séparer les formes D et L du propionamido-2 phényl-2 butyrate d'éthyle, dans l'espoir d'augmenter l'activité. Nous n'avons pas eu le temps de réaliser cette séparation.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- (1) D.K. BARNES, E. CAMPAIGNE, R.L. SHRINER
J.Am.Chem.Soc.(1948) 70 1769-1772.
- (2) C.F. BETTINETTI Il Farmaco (Ed. Scient.) (1961) 16 523
- (3) F.BERGEL, G.E. LEWIS, S.F. DORR, J. BUTLER, J.Chem.Soc.
(1959) 1431-1437.
- (4) F. BERGEL, J. BUTLER, J.Chem.Soc.(1961) 4047-4050.
- (5) J.R. BOISSIER Thérapie (1958) 13 1074.
- (6) J.R. BOISSIER Actualités Pharmacologiques (1959) 12 1.
- (7) W.A. BONNER, J.A. ZDERIC J.Am.Chem.Soc.(1956) 78 3218-3221
- (8) H.TH.BUCHERER, W. STEINER, J.Prakt. Chemie 140 291.
- (9) H. Th.BUCHERER, W. BRANDT, J.Prakt. Chemie (1934) 140 129
- (10) H. Th.BUCHERER, V.A. LIEB, J.Prakt.Chemie (1934) 141 5-43
- (11) H.E.CARTER, C.M.STEVENS, J.Biol.Chem. (1940) 133 117.
- (12) H.E.CARTER, P.HANDLER, C.M.STEVENS, J.Biol.Chem.(1941)
138 619-629
- (13) H.E.CARTER, Org.Réact. (1946) Vol. III 198-239.
- (14) M.V.A.CHAPMAN, P.A.Mc.CREA, P.G.MARSHALL, M.M.SHEAMAN,
Journal of Pharmacy and Pharmacology (1957) 9 20-28.
- (15) Chemische Fabrik, Chem. Zentrablatt (1919) II 423.
- (16) Chemische Fabrik, Brevet Ger. 335,995, Chem.Abstacts
(1923) 17 1802.
- (17) E. CHERBULIEZ, P.PLATTNER, Helv.Chim.Acta.(1929) 12 317
- (18) W. COCKER, A.LAPWORTH, A.T.PETERS, J.Chem.Soc.(1931) 1382.
- (19) T.A.CONNORS, W.C.ROSS, J.Chem.Soc.(1960) 2119-2132.
- (20) S.COURVOISIER, J.Clin.Exp.Psycopath.(1956) 17 25.
- (21) D.J.CRAM, L.K.GASTON, H.JAGER, J.Am.Chem.Soc.(1961)83 2174
- (22) Th. CURTIUS, Ber. (1884) 17 953.
- (23) Th. CURTIUS, Ber. (1884) 17 1664.
- (24) Th. CURTIUS, F.GOEBEL, J.Prakt.Chem. (1888) 37 150.
- (25) Th. CURTIUS, L.LEVY, J.Prakt.Chem. (1904) 70 102.
- (26) Th. CURTIUS, J.Prakt.Chem. (1917) 95 355.
- (27) M. DREUX, thèse Docteur de l'Université LYON (1961).
- (28) R. DUSCHINSKY, Brevet U.S. 2,593,860.Chem.ABs.(1953)
47 1190g

- (29) R.DUSCHINSKY, Brevet U.S. 2,642,433, Chem. Abstr. (1954)
48 7638^{e1}
- (30) E. ERLÉNMEYER, Ann. (1893) 275 1-8
- (31) E. ERLÉNMEYER, Ber. (1900) 33 2036.
- (32) E. FISCHER, Ber. (1901) 34 183.
- (33) E. FISCHER, Ber. (1901) 34 449.
- (34) E. FISCHER, Ber. (1903) 36 2114.
- (35) M. FRANKEL, Y.LIWSCHITZ, A.ZILKHA, J.Am.Chem.Soc.(1954)
76 2814-2816.
- (36) C. FROST, Brevet Brit. 898,101,Chem.Abstr.(1963) 4647.
- (37) M. GODCHOT, Bull.Soc.Chim. (1911) 11 261.
- (38) Ph.GOLD-AUBERT, Actualités Pharmacologiques(1961)XIV192.
- (39) V. GOLDENBERG, H.GOLDENBERG, A.D. Mc. LARE N, J.Am.Chem Soc. (1950) 72 5317.
- (40) R. GRANGER, J.GIROUX, J.LANET, M. CORBIER, Bull. Soc. Chim. (1958) 1160-6.
- (41) G. GRENIER, Thèse Docteur Université LYON (1964).
- (42) J.M.GULLAND, C.J. VIRDEN, J.Chem.Soc. (1928) 1478.
- (43) H. GUTMANN, B. HEGEDUES, P. ZELLER, Brevet Ger.1,089,390
Chem.Abstr. (1962) 56 4860-4862.
- (44) H. HADKINS, H.R.BILLICA, J.Am.Chem.Soc.(1943)70 3121.
- (45) R. HENZE, R.J.SPEER, J.Am.Chem.Soc.(1942) 64 522.
- (46) R.H.HERBST, T.B. JOHNSON, J.Am.Chem.Soc.(1932) 54 2467
- (47) HOFFMAN-LA-ROCHE, Brevet Brit.836,332 Chem.Abstr.(55)
(1961) 408-409.
- (48) Z.HORII, Y.MURAKAMI, Y. TAMURA, H.UCHIDA, Y.YAMAMURA,
Chem.Abstr. (1953) 47 8039f
- (49) H.L.JALE, K. LOSEE, J.MARTINS, M.HOLSING, F.M.PERRY,
J. BERNSTEIN, J.Am;Chem.Soc.(1953) 75 1923.
- (50) H.P.KAUFMANN,"Médicaments de synthèses" MASSON(1957)
- (51) J.KLOSA, Chem.Techn. (1953) 4 371 - Chem.Abstr.48 1983^e
- (52) A. McKENZIE, J.R.MYLES, Ber. 65B 209-218 (1932)
- (53) W.J. KINNARD, C.J.CARR. J.Pharmacology and exper,Théra-
peuties (1957) 121 354.
- (54) P.A.LEVENE, R.E.STEIGER, J.Biol.Chem. (1931) 93 600.
- (55) S.LEVINE, J.Am.Chem.Soc. (1954) 76 1382)
- (56) J. LEVY, Actualités Pharmacologiques(1959) XII 192.
- (57) J.LEVY, Actualités Pharmacologiques(1961) XIV 125.
- (58) H.L.LOCHTE, W.A.NOYES, J.R.BAILEY, J.Am.Chem.Soc.
(1922) 44 2562-63.

- (59) S.I.LUR'E, S.M.MAMIOFE, K.M. RAVIKOVICH, (1952)
Chem.Abstr. 46 5039h
- (60) R.Y.MAUVERNAY, Brevet Fr. 1,202,550 Chem.Abstr.
(1961) 55 12313.
- (61) K. MORSCH, Monatsch. (1934) 64 333-340.
- (62) Y. LIKIVISCHITZ, A.ZILKHA, H.BORENSTAIN, M.FRANKEL,
J.Org.Chem. (1956) 21 1531-2.
- (63) E.MOHR, Th.GEIS, Ber. (1908) 41 798.
- (64) E.MOHR, J.Prakt.Chem. (1910) 82 322.
- (65) G.NADEAU, R. GAUDRY, Can.J.Research (1949) 27B 421-7,
Chem.Abstr. (1949) 43 7903e.
- (66) A. NOVELLI, Chem.Abstr. (1941) 35 6576¹.
- (67) R.E.NITZ, WPERCH, A.SCHMIDT, Chem.Abstr.(1956) 50 489ⁱ
- (68) K.OHENLOHE, O.EHRINGEN, Monatsch.(1962) 93 639-44.
- (69) J.PLOCHL, Ber. (1883) 16 815.
- (70) A. QUEVAUVILLIER, N'GUYEN AN CU, Produits pharmaceutiques
(1958) 13 139-148.
- (71) REBUFFAT, Gazz.Chim. (1889) XIX 38-58.
- (72) W.T.READ, J.Am.Chem.Soc. (1922) 44 1746-55.
- (73) L.REIO, Chem.Abstr. 55 (1961) 18552^f.
- (74) R.B.ROSS, C.I.NOLL, W.C.ROSS, M.V.NADKARNI, B.H.MORRISON,
Jr.et H.W.BOND, J.Med.Pharm.Chem.(1961)3 1-23 C.Abstr.
(1961) 55 14708d.
- (75) C.SANNIE, Bull.Soc.Chim. (1925) 37 1557.
- (76) K.SCHLOGL, Monatsch. (1958) 89 61-73.
- (77) R.E.STEIGER, Organic Synthèses (1944) 24 9.
- (78) R.E.STEIGER, J.Org.Chem. (1944) 9 396-400.
- (79) H.SOBOTKA, H.F.HOLZMAN, J.KHAN, J.Am.Chem.Soc.(1932)
54 4699.
- (80) R.W. STOUGHTON, J.Org.Chem. (1938) 2 514-21.
- (81) A.STRECKER, Ann. (1850) 75 27.
- (82) E. SZARVASI, L.NEUVY, L.FONTAINE, BulleSoc.Chim.(1963)
1181-88.
- (83) E.TESTA, L. FONTANELLA, G.F.GRISTIANI, IlFarmaco Ed.
Sc. (1958) 13 437-446.
- (84) T.J.THOMSON, H.L.BEDELL, G.M.BUFFET, J.Am.Chem.Soc.
(1925) 47 874-6.
- (85) F.TIEMANN, Ber. (1880) 13 381-385.
- (86) S.D. UPHAM, O.C.DERMER (1957) J.Org.Chem. 22 799-802.
- (87) G.VALETTE, Précis Pharmacodynamie Masson (1959).

- (88) L. VELLUZ, G. AMIARD, R. HEYMES, Bull. Soc. Chim. (1954)
21 1012.
- (89) A. I. VOGEL, "Practical Organic Chemistry" 1957, p. 714.
- (90) A. I. VOGEL, "Practical Organic Chemistry" 1957, p. 871.
- (91) N. ZELINSKY, G. STADNIKOFF, Ber. (1906) 39 1722-32.
- (92) N. ZELINSKY, G. STADNIKOFF, Z. Physiol. Chem. 75 350,
Chem. Abstr. (1912) 6 1281.
- (93) N. ZELINSKY, A. AMENKOV, I. KULIDOV, Chem. Abstr. (1912)
6 595⁶.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION :

Les Psychotropes Pages 2 à 15.

CHAPITRE PREMIER :

Idées qui ont conduit à la synthèse de :

I - Esters des Uréido acides	Pages 17 à 22
II - Esters des acides aminés N-acylés	Pages 23 à 25
III- Amides des acides N-acylés	Pages 26 à 27
IV - Hydrazines des acides aminés	Pages 28 à 30

CHAPITRE SECOND :

Synthèses : principes, techniques et produits préparés

1 - Hydantoïnes	Pages 33 à 36
Tableau I	Page 37
2 - Acides aminés	Pages 38 à 45
Tableau II	Page 46
3 - Esters des acides aminés	Pages 47 à 54
Tableau III	Pages 55 & 56
4 - Esters des acides uréidos	Pages 57 à 61
Tableau IV	Pages 62 & 63
5 - Esters des acides aminés N-acylés	Pages 64 à 71
Tableau V	Pages 72 à 75
6 - Acides aminés N-acylés	Pages 76 à 80
Tableau VI	Pages 81 & 82
7 - Azlactones	Pages 83 à 88
Tableau VII	Pages 89 & 90
8 - Amides des acides aminés N-acylé.	Pages 91 à 94
Tableau VIII	Pages 95 à 97
9 - Hydrazides et hydrazones	Pages 98 à 109
Tableau IX	Pages 110 & 111
10 - Hydrazines p disubstituées	Pages 112 à 120
Tableau X	Page 121
11 - Hydrazones-imines	Pages 122 à 125
Tableau XI	Pages 128 & 129
- Remarques générales	Pages 130 à 132

CHAPITRE TROISIEME :

Essais pharmacologiques	Pages 134 à 140
Tableau des résultats	Page 138

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	Pages 141 à 144
---------------------------------	-----------------

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

LA DISPERSION ROTATOIRE OPTIQUE

ET SES APPLICATIONS

Vu :

Les Membres du Jury,

MM. J. CHOPIN
H. PACHECO
J. DREUX

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 28 Octobre 1964

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

